

**ISABELA MARIA SELL**

**Efeito da administração central de serotonina, MK-212 e  
mCPP sobre a ingestão de alimentos induzida pela  
adrenalina em pombos (*Columba livia*)**

Dissertação apresentada como requisito parcial à  
obtenção do grau de Mestre junto ao Curso de pós-  
graduação em Neurociência do Centro de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal de Santa  
Catarina.

Orientador: Prof. Dr. José Marino Neto

**FLORIANÓPOLIS  
MARÇO- 2000**

**"EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DE SEROTONINA MK-212 E mCPP  
SOBRE A INGESTÃO DE ALIMENTOS INDUZIDA PELA ADRENALINA EM  
POMBOS (*Columba livia*)".**

**ISABELA MARIA SELL**

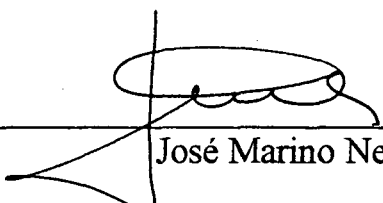
Esta dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de

**MESTRE EM NEUROCIÊNCIAS**

na área de Neurofisiologia e Comportamento Aprovada em sua forma final  
pelo Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Comportamento.

Orientadora

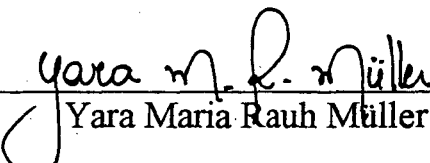
---



José Marino Neto

Coordenadora do Curso


---



Yara Maria Rauh Müller

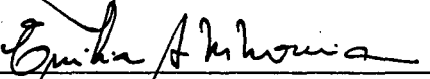
Banca Examinadora

---



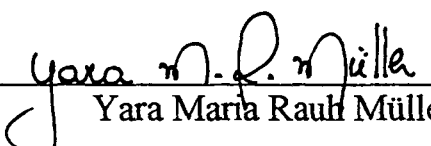
José Marino Neto (Presidente)

---



Emília Addison Machado Moreira

---



Yara Maria Rauh Müller

**A Deus pela presença constante em minha vida.  
Aos meus pais Renato N. Sell e Maria Leonida  
Sell, que me deram amor, educação e  
habilidades que me capacitaram a realizar esse  
trabalho. Aos meus irmãos, Marcelo e Luiz  
Eduardo, pelo carinho e incentivo.**

**Sou especialmente grata ao professor José Marino Neto,  
que graças à sua competência, interesse e dedicação  
foi possível a realização desse trabalho.**

**A todos os animais sacrificados ao longo da  
pesquisa, o meu profundo respeito.**

### **Agradeço Especialmente**

**À minha grande amiga Sandra M. Pille Ghizzo, pelo companheirismo e incansável ajuda**

**À minha amiga, Vânia Andriani, pela constante troca de idéias**

**À minha amiga Cladis, que sempre me ajudou com palavras de incentivo**

**Ao meu amigo Sérgio Murilo, pelo exemplo de que é possível**

**À todos os professores e funcionários do curso de neurociências, que de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização desse trabalho**

**Ao Nivaldo, secretário do curso de pós-graduação em Neurociências, UFSC, pela prestação de seus serviços de forma competente e carinhosa.**

**Aos funcionários do laboratório de fisiologia, CCB/ UFSC, pelo auxílio e assessoria técnica.**

**À Eliane, técnica do laboratório, exemplo de profissionalismo, que, sem medir esforços, prestou seu excelente trabalho, fundamental para a realização desse.**

## SUMÁRIO

|  |      |
|--|------|
| SUMÁRIO .....  | vi   |
| LISTA DE SIGLAS .....  | viii |
| RESUMO .....   | ix   |
| ABSTRACT .....   | xii  |
| INTRODUÇÃO .....   | 1    |
| MATERIAL E MÉTODOS .....   | 11   |
| ANIMAIS .....  | 12   |
| IMPLANTAÇÃO DE CÂNULAS NO VENTRÍCULO CEREBRAL LATERAL .....        | 12   |
| ADMINISTRAÇÃO DAS DROGAS INTRACEREBROVENTRICULAR .....             | 13   |
| ESQUEMA EXPERIMENTAL .....   | 13   |
| REGISTRO COMPORTAMENTAL .....                                      | 15   |
| DROGAS ADMINISTRADAS POR VIA I.C.V. ....                           | 16   |
| HISTOLOGIA .....   | 18   |
| ANÁLISE DE DADOS .....   | 17   |
| RESULTADOS .....   | 18   |
| EXPERIMENTO 1 – EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO I.C.V. DE ADRENALINA ..... | 19   |
| Descrição quantitativa .....                                       | 20   |
| Comportamento Ingestivo .....                                      | 20   |
| Ingestão de Água .....   | 21   |
| Sono .....   | 21   |
| Comportamentos de autolimpeza e locomoção .....                    | 22   |

|   |    |
|---|----|
| EXPERIMENTO 2 – EFEITOS DO PRÉ-TRATAMENTO COM, 5-HT,<br>MK-212 E mCPP SOBRE OS PADRÕES COMPORTAMENTAIS APÓS<br>INJEÇÃO I.C.V. DE ADRENALINA ..... | 27 |
| Descrição Quantitativa .....  | 28 |
| Ingestão de Alimento .....  | 28 |
| Ingestão de água.....   | 29 |
| Sono .....  | 30 |
| Comportamentos de autolimpeza .....   | 31 |
| DISCUSSÃO .....   | 36 |
| BIBLIOGRAFIA .....  | 59 |



**LISTA DE SIGLAS**

|         |                                   |
|---------|-----------------------------------|
| Adr     | Adrenalina                        |
| 5-HT    | Serotonina                        |
| i.c.v.  | Intracerebroventricular           |
| i.p.    | Intraperitoneal                   |
| mCPP    | (1-3-[ chlorophenyl]- piperazine) |
| MK- 212 | (6-chloro-2- (1-piperazine)       |
| n       | Número                            |
| NA      | Noradrenalina                     |
| NaCl    | Cloreto de sódio                  |
| (1-NP)  | 1-naphthyl-piperazine             |
| PVN     | Núcleo paraventricular            |
| TFMPP   | 1- [3 ( trifluorometil) fenil]]   |



Em mamíferos, numerosas evidências apontam para uma importante interação entre os sistemas adrenérgicos e serotoninérgicos no controle da ingestão de alimentos. Embora estudos recentes indiquem que, à semelhança do observado em mamíferos, a ativação de circuitos adrenérgicos centrais provoque hiperfagia e que a serotonina reduza a ingestão provocada pelo jejum, uma possível interação entre esses dois sistemas ainda não foi investigada em aves. Os objetivos do presente trabalho foram: 1) examinar, em pombos (*Columba livia*) adultos, saciados e implantados cronicamente com cânulas no ventrículo lateral, os efeitos da injeção intracerebroventricular (i.c.v.) de adrenalina (Adr, nas doses de 0, 30, 60 ou 120 nmol) sobre a ingestão de alimentos e os comportamentos pós-prandiais (ingestão de água, sono, autolimpeza e locomoção) e 2) os efeitos do pré-tratamento com serotonina (5-HT; 155 nmol), mCPP (agonista de receptores 5-HT<sub>1b/2c</sub>; 4,3 nmol), MK-212 (agonista de receptores 5-HT<sub>2a/2c</sub>; 4,3 nmol), ou salina sobre a resposta hiperfágica provocada pela Adr (60 nmol). A Adr provocou, em todas as doses utilizadas, aumento no consumo de alimentos e diminuição na latência para iniciar esse comportamento, bem como um aumento na duração dos episódios de sono, mantendo inalteradas a ingestão de água. Os pré-tratamentos com 5-HT, mCPP e MK-212 reduziram a ingestão de alimentos provocada pela Adr. No entanto, essa redução não foi acompanhada por mudanças na duração, frequência e latência do comportamento de ingestão de alimentos. Esses dados sugerem a participação de mecanismos serotoninérgicos no fenômeno de saciação.

A intensa resposta dipsogênica provocada pelo tratamento com 5-HT não foi alterada pela administração de Adr; o mCPP e o MK-212 não aumentaram o consumo de água em nenhum dos experimentos. Os resultados do presente trabalho sugerem que 1) circuitos adrenérgicos e serotoninérgicos centrais podem interagir nos sistemas de controle da ingestão de alimentos em aves, sendo que, a semelhança do observado em mamíferos, o efeito da 5-HT

seja mediado por receptores 5-HT<sub>2c</sub> e 2) receptores 5-HT<sub>2a/1b</sub> não estejam envolvidos com o efeito dipsogênico da administração central de 5-HT em pombos.

**ABSTRACT**

Abundant data indicate that the interaction between adrenergic and serotonergic mechanisms play a crucial role in the control of feeding behaviour in mammals. While data from our laboratory have suggested that intracerebroventricular (i.c.v.) injections of adrenaline (Adr) increase food intake in satiated pigeons (*Columa livia*) and that i.c.v. injections of serotonin (5-HT) reduce food deprivation-induced food intake in this bird, a possible interaction between serotonergic mechanisms of food intake regulation was not investigated in avian species. In the present study, we examine 1) the effects of i.c.v. injections of the Adr (0, 30, 60 or 120 nmol) on the feeding and postprandial (drinking, sleep, preening and locomotor) behaviours and 2) effects of the pretreatment i.c.v. with 5-HT (155 nmol), mCPP (5-HT 1b/2c agonist; 4,3 nmol), MK-212 (5-HT 2a/2c agonist; 4,3 nmol) or saline on the hyperphagic and postprandial responses evoked by i.c.v injection of Adr (60 nmol) given 20 minutes after, in free-feeding adult pigeons bearing a chronically implanted cannula into the lateral ventricle. At all doses, Adr treatment acutely increase food intake and reduced the latency to start feeding, increased duration of sleep-like and left water intake unchanged. 5-HT, mCPP e MK-212 pretreatments reduced the amount of Adr-evoked food intake but did not change duration or latency to start feeding suggesting in specific effects of these agonist in satiation mechanism.

The immediate and intense dipsogenic response as well as the sleep increase evoked by i.c.v. 5-HT injections were not affected by the Adr treatment; mCPP e MK-212 treatment failed to evoke drinking and to affect sleep behaviour in Adr-treated birds. The present results can suggest that 1) central adrenergic and serotonergic circuits may interact in the control of feeding behaviour in pigeons, and that, similarly to the observed in mammals, the hypophagic effects of 5-HT may be mediated by 5-HT<sub>2c</sub> receptors in pigeons and 2) 5-HT 2a / 2c / 1b receptors may be not involved in the intense dipsogenic response to central injections of 5-HT



A ingestão de alimento é parte crucial da homeostase energética necessária para a manutenção da vida e o sistema que controla esse comportamento é complexo, envolvendo vários fatores originados tanto no meio interno como no meio externo (Morley, 1987; York, 1990 Greger, 1996;). Blundell (1991), propôs a organização desse sistema em três níveis, que incluem os 1) eventos psicológicos, dos quais fazem parte a percepção da fome, o apetite específico para determinados nutrientes e o aspecto hedônico do alimento; 2) a fisiologia periférica e eventos metabólicos, os quais englobam informações aferentes que controlam a ingestão de alimento antes e imediatamente após a ingestão, por meio de mecanorreceptores e quimiorreceptores localizados no trato gastrointestinal e que monitoram a atividade fisiológica e passam informações para o cérebro através do nervo vago e 3. sistemas neurotransmissores e interações metabólicas no próprio cérebro, no qual eventos neurais ativam e conduzem o comportamento. Deve ser notado que cada ação do comportamento envolve ou acarreta uma resposta no sistema fisiológico periférico; esses eventos fisiológicos por sua vez são traduzidos em mudanças da atividade neuroquímica cerebral.

Os fenômenos envolvidos na regulação do comportamento alimentar são integrados principalmente no hipotálamo (Morley, 1987). Já em 1940, Hetherington e Ranson demonstraram que pequenas lesões no hipotálamo ventral (VHM) causam hiperfagia e obesidade em ratos. A hiperfagia foi apontada como a principal causa da obesidade induzida por injúria hipotalâmica (Brobeck e cols, 1943). Lesões localizadas mais lateralmente ao hipotálamo ventral, causaram aos animais estudados uma hipofagia e perda de peso. A estimulação elétrica nessa região induziu ao comportamento alimentar (Anand e Brobeck, 1951). Com base principalmente nesses dados, Stellar (1954) postulou a assim chamada “teoria do duplo centro” na qual o hipotálamo lateral seria o responsável pelo fenômeno da



fome (o assim chamado "centro da fome") e o hipotálamo ventromedial seria responsável pela saciedade (o "centro da saciedade"). Muitas outras áreas cerebrais têm sido envolvidas na regulação do comportamento alimentar, porém a teoria do duplo centro não tem sido totalmente abandonada. Os diversos sistemas neurotransmissores, que parecem estar envolvidos no controle do comportamento alimentar, incluem as monoaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina, e serotonina), amino ácido inibitório (GABA) e excitatório (Glutamato), e uma variedade de neuropeptídeos (polipeptídeo pancreático, neuropeptídeo Y, peptídeos opióides, hormônios liberadores de hormônios hipofisários e peptídeos cérebro-intestinais (Leibowitz, 1986).

A noradrenalina (NA) foi o primeiro neurotransmissor estudado em relação ao controle do comportamento alimentar (Grossman, 1960). A administração de NA e adrenalina (Adr) dentro do ventrículo cerebral ou diretamente no hipotálamo medial, estimula fortemente a ingestão alimentar em mamíferos e em diferentes condições nutricionais (Booth, 1968; Antunes-Rodrigues e MC Cann, 1970; Leibowitz e cols., 1984; Levine e cols. 1991). Diversos núcleos hipotalâmicos, em especial o núcleo paraventricular (PVN) parecem estar envolvidos com a resposta hiperfágica à administração de Adr e NA (Leibowitz, 1988). Respostas hipofágicas também foram observadas com a administração central de catecolaminas. Esses efeitos hipofágicos foram obtidos após injeções de Adr no hipotálamo lateral (Leibowitz, 1988). O PVN é muito sensível aos efeitos hiperfágicos da Adr e da NA, que provocam uma robusta resposta alimentar (Leibowitz, 1978). Com base em estudos com ingestão alimentar espontânea ou induzida por NA, a ação dessa catecolamina no PVN pode não apenas aumentar a ingestão calórica, mas também caracterizar um apetite seletivo para carboidratos (Leibowitz, 1988).

Está bem estabelecido que a NA induz a um aumento na ingestão alimentar em uma variedade de espécies de mamíferos pela interação com receptores adrenérgicos tipo alfa localizados no PVN (Leibowtz, 1980; 1986). O aumento da ingestão alimentar induzida pela NA pode ser suprimida por bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgico como a fentolamina e a fenoxibenzamina, mas não por bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, nem por bloqueadores de receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos (Booth, 1968; Leibowtz, 1975). Essa resposta alimentar também não é atenuada por agentes que inibem a síntese de catecolaminas endógenas (Leibowtz, e cols., 1978), nem por injeções hipotalâmicas de neurotoxina seletiva (CA), 6- hidroxidopamina (Goldman e cols., 1985). Desta forma, a ingestão alimentar induzida por NA parece ser mediada por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos que são localizados nas membranas pós-sinápticas (Goldman e cols., 1985). Algumas evidências apontam para a participação de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  na resposta hiperfágica. Clonidina, um agonista de receptor  $\alpha_2$  adrenérgico, provoca hiperfagia quando injetado centralmente ou no PVN (Leibowtz, 1980; McCabe e cols., 1984) ou periféricamente (McCabe e cols., 1984 ). Injeções centrais de antagonistas  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como a Yohimbina e rauwolscina atenuam a resposta alimentar provocada pela NA e pela clonidina (Goldman e cols., 1985), enquanto que a administração de prazosin, um antagonista seletivo  $\alpha_1$ , não atenuou o efeito hiperfágico noradrenérgico (Goldman e cols., 1985). É importante salientar que os papéis da Adr e NA na regulação da homeostase energética podem ser diferentes. Quando injetadas no PVN nas suas doses efetivas máximas, a Adr provoca aumentos na ingestão de alimentos e na glicemia que são duas vezes maiores que as provocadas pela NA (Leibowitz e cols., 1988b), sugerindo que a Adr possa ter um papel mais importante que a NA na regulação desses fenômenos.

O sistema serotoninérgico também parece ocupar um papel chave na regulação da ingestão de alimento. Estudos nos quais drogas serotoninérgicas foram administradas ou

sistemicamente ou centralmente têm apontado para um importante papel da serotonina (5-HT) no controle inibitório da ingestão de alimentos em mamíferos (Simansky, 1996). Estudos feitos com ratos demonstraram que precursores serotoninérgicos, triptofano e 5-hidroxitriptofano, e agonistas não seletivos, como a quipazina, reduziram a quantidade de alimento ingerido (Joyce e Mrosovsky, 1964; Blundell e Leshem, 1975). Em modelos animais e humanos, agonistas serotoninérgicos como a fenfluramina, a fluoxetina e a sertralina, modificaram o padrão de ingestão alimentar, diminuindo o tamanho da refeição, sugerindo dessa forma que o aumento na neurotransmissão serotoninérgica especificamente aumenta a saciação (Simansky, 1996).

Estudos têm indicado que o PVN é particularmente sensível aos efeitos inibitórios serotoninérgicos na ingestão de alimento (Currie, 1996). A administração direta e indireta de agonista de receptores 5-HT no PVN reduziu a ingestão de alimento (Shor-Posner e cols., 1986; Hutson e cols., 1988; Weiss e cols., 1990) e essa resposta foi bloqueada por antagonista de receptores 5-HT (Currie e Coscina, 1994). O PVN parece estar envolvido de forma importante no papel serotoninérgico relacionado à saciedade (Simansky, 1996) e aos efeitos serotoninérgicos sobre a ingestão alimentar induzida por NA exógena (Weiss e cols., 1986; Leibowitz, 1988, 1990; Fletcher e Paterson, 1989; Currie e Coscina, 1994).

Têm sido vastamente investigados os subtipos de receptores serotoninérgicos envolvidos no mecanismo de controle da ingestão de alimento. Estudos com antagonistas e análogos estruturais serotoninérgicos revelaram que a saciedade induzida por injeções periféricas de 5-HT envolve ativação de receptores 5-HT<sub>1</sub> e 5-HT<sub>2</sub> (Kitchener e Dourish, 1994; Simansky, 1996). Existem evidências de que os efeitos serotoninérgicos na ingestão de

alimento, são mediados em parte pela ativação de receptores 5-HT<sub>2c</sub> no hipotálamo (Kennett e Curzon, 1991; Kennett e cols., 1994). Em camundongos mutantes (knock-out), que não expressam receptores 5-HT<sub>2c</sub>, foi observada obesidade nos animais quando adultos (Dourish e cols., 1997; Tecott e cols., 1997). Esses animais apresentaram hiperfagia e ingeriram grandes refeições, indicando um déficit na saciedade (Tecott e cols., 1997). Os camundongos mutantes, demonstraram ser menos sensíveis ao efeito da fenfluramina, como supressora da ingestão, refletindo um distúrbio específico na função serotoninérgica (Dourish e cols., 1997).

Os resultados experimentais do uso do mCPP (1-3-[chlorophenyl]-piperazine), um agonista de receptores 5-HT<sub>1b/2C</sub>, em combinação com antagonistas com diferentes afinidades por receptores serotoninérgicos, sugerem que a estimulação de receptores 5-HT<sub>2c</sub> reduz a ingestão de alimento. A administração do mCPP provocou hipofagia em humanos (Dourish, 1992) e em outros mamíferos (Kennett e Curzon, 1991). A injeção do mCPP diminuiu a ingestão alimentar em ratos saciados (Kennett e cols., 1987; Dourish, 1992;) e em ratos em jejum (Samanin e cols., 1975). No entanto, a especificidade do efeito do mCPP no controle do comportamento alimentar não está bem clara. Agonistas de receptores 5-HT<sub>2c</sub> também têm afinidade com receptores 5-HT<sub>1b</sub>, 5-HT<sub>2b</sub> e outros subtipos de receptores 5-HT<sub>2</sub> (Halford e cols., 1997).

Também tem sido especulada a possibilidade de que os efeitos anoréticos e hiperglicêmicos induzidos pelo mCPP, possam envolver receptores 5-HT<sub>2b</sub>, devido às recentes evidências sugerirem que o mCPP é um fraco agonista em sítios de receptores 5-HT<sub>2b</sub> (Kennett e cols., 1994). O uso de antagonistas serotoninérgicos como a ketanserina,

metesergida e mianserina, reforçam a idéia de que os efeitos hipofágicos do mCPP são mediados por receptores 5-HT<sub>2c</sub> (Kennett e Curzon, 1991).

O MK-212 é também um agonista de receptores 5-HT<sub>2</sub> e tem demonstrado reduzir a ingestão de alimentos (Clineschmidt e cols., 1978) e a locomoção em ratos (Sills e cols., 1984). O MK-212 possui uma alta afinidade por receptores 5-HT<sub>2c</sub>, conhecido por seu envolvimento na saciedade (King e cols., 1989). Como muitos dos agonistas de receptores 5-HT<sub>2</sub>, o MK-212 tem afinidade tanto para receptores 5-HT<sub>2a</sub> como por 5-HT<sub>2c</sub> (Fuller, 1992). Devido à grande coincidência farmacológica entre os receptores 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub>, alguns efeitos atribuídos pelos receptores 5-HT<sub>2a</sub> podem ser atribuídos pelos receptores 5-HT<sub>2c</sub> (Gehard e Heerikhuizen, 1997). A investigação sobre o papel de cada um desses receptores no controle do comportamento alimentar não é ainda conclusiva, devido à falta de um composto com seletividade apenas para receptores 5-HT<sub>2c</sub> ou 5-HT<sub>2a</sub> ou 5-HT<sub>2b</sub> (Halford e cols., 1997).

Tem sido proposto que circuitos hipotalâmicos serotoninérgicos e adrenérgicos têm ações antagônicas (inibitória e excitatória, respectivamente) no controle da ingestão alimentar (Blundell, 1986; Leibowitz, 1978; Leibowitz e Short-Posner, 1986). O hipotálamo medial é conhecido ser densamente innervado por neurônios contendo 5-HT (Sawchenko e cols., 1983), os quais podem interagir de forma inibitória, com a inervação noradrenérgica local (Sawchenko e Swanson, 1982). Evidências na literatura têm demonstrado que essa interação tem como sítio importante o PVN. Injeções de 5-HT no PVN bloquearam a ingestão de alimento induzida pelo tratamento com NA, e essa resposta foi atenuada pelo tratamento com o antagonista serotoninérgico metergolina (Currie e Coscina, 1994).

A regulação neural da ingestão de alimentos parece ser similar em aves e mamíferos (Kunzel, 1994). Muitos dos neurotransmissores clássicos têm demonstrado afetar a ingestão alimentar quando injetados diretamente dentro do sistema nervoso de aves. A espécie e o estado fisiológico da ave em estudo influenciam o efeito desses neurotransmissores sobre a ingestão (Denbow, 1999). Efeitos hiperfágicos similares aos observados em mamíferos, tanto com a injeção de Adr como de NA, foram observados em algumas espécies de aves (Denbow e cols., 1981; Ravazio e Paschoalini, 1991). Em frangos de corte, selecionados geneticamente para o crescimento rápido, a injeção i.c.v. de Adr aumenta significativamente a ingestão alimentar, enquanto a injeção i.c.v. de dopamina não provoca nenhum efeito (Denbow, 1988). A administração i.c.v. de dopamina, Adr e NA não provoca efeitos significantes na ingestão alimentar de galinhas poedeiras, selecionadas geneticamente para a postura de ovos (Denbow, 1988).

Em perus saciados, a injeção i.c.v. de NA e Adr diminui a ingestão alimentar, enquanto a injeção i.c.v. de dopamina não provoca efeitos (Leibowitz, 1980). Em pombos saciados, a injeção i.c.v. de Adr ou NA induzem um imediato e intenso aumento na ingestão alimentar (Ravazio e cols., 1990). De maneira similar ao observado em mamíferos, o PVN parece ter um papel importante na regulação da ingestão de alimentos em aves. A aplicação da NA ou Adr no PVN de galinhas (Denbow e Sheppard, 1993) ou de pombos (Hagemann e cols., 1998) provocam intenso comportamento ingestivo, e essa resposta parece ser mediada por receptores  $\alpha$  adrenérgicos (Hagemann e cols., 1998). Ainda de forma paralela ao encontrado em ratos (Leibowitz e cols., 1988), a injeção de Adr no PVN de pombos parece ser mais potente em provocar a ingestão de alimentos que injeções de NA (Hagemann e cols., 1998).

Os efeitos de injeções centrais de 5-HT em aves, também parecem depender da linhagem examinada (Steffens e cols., 1997). As injeções i.c.v de 5-HT diminuem a ingestão alimentar em frangos de corte, saciados (Denbow e cols. 1982). A injeção i.c.v de 5-HT, em galinhas poedeiras, provoca a diminuição da ingestão alimentar tanto em aves saciadas como com jejum de 24 horas (Denbow e cols. 1983). A injeção i.c.v. de 5-HT diminui a ingestão alimentar tanto em perus saciados como com jejum de 24 horas (Denbow, 1984). Experimentos conduzidos em nosso laboratório demonstram que a injeção i.c.v. de 5-HT em pombos saciados, não modificou a ingestão de alimento, mas alterou a latência para iniciar o comportamento alimentar (Steffens e cols., 1997). Essa resposta sugere que ocorreu uma alteração somente no fenômeno de saciedade. A injeção i.c.v. de 5-HT em pombos submetidos ao jejum de 24 horas reduziu a quantidade de alimento ingerido, aumentou a latência para iniciar a ingestão e diminuiu a duração desse comportamento (Steffens e cols, 1997). Esses dados sugerem que ocorreu uma alteração nos fenômenos de saciedade e saciação.

Como indicado anteriormente, existem evidências de que os efeitos serotoninérgicos na ingestão alimentar em mamíferos, são mediados em parte pela ativação dos receptores  $5HT_{2c}$  no hipotálamo (Kenett e Curzon 1991; Kennet e cols., 1994). Steffens e cols (1997), demonstraram que a injeção i.c.v. de DOI, um agonista serotoninérgico  $5-HT_{2a/2c}$  reduziu a quantidade de alimento ingerido por pombos submetidos a jejum de 24 horas. Esses dados sugerem uma participação de receptores  $5-HT_{2a}$  ou  $5-HT_{2c}$  na regulação do comportamento de ingestão de alimento em pombos, pelo menos no que se refere à ingestão de alimento provocada pelo jejum. Deve ser notado que estudos realizados em nosso laboratório indicaram que a ingestão, bem como os comportamentos pós-prandiais provocados pela Adr i.c.v. e pelo

jejum são semelhantes do ponto de vista comportamental e eletrográfico (Dário e cols., 1996), sugerindo que mecanismos adrenérgicos participam do controle fisiológico do balanço energético. No entanto, não existem evidências em aves de que uma possível participação destes receptores na ingestão de alimento provocada pela Adr e estudos nesse sentido poderiam reforçar ou invalidar esta hipótese.

Assim o presente trabalho tem por finalidade: 1. verificar os efeitos da injeção intracerebroventricular de Adr nas doses de 30, 60 e 120 nmol no comportamento de ingestão de alimentos, no comportamento de ingestão de água, no comportamento de sono, no comportamento de autolimpeza e no comportamento de locomoção em pombos e; 2. examinar os efeitos do pré-tratamento com 5-HT, MK-212 ou mCPP sobre o comportamento de ingestão de alimentos, comportamento de ingestão de água, comportamento de sono, comportamento de autolimpeza e comportamento de locomoção induzido pelo tratamento com Adr na dose de 60nmol, em pombos.



## **MATERIAL E MÉTODOS**

## 1. Animais

Foram utilizados pombos domésticos (*Columba livia*) adultos, de ambos os sexos, com peso entre 300 a 400 gramas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina. Antes e depois da cirurgia, os pombos foram mantidos em gaiolas individuais, em uma sala própria para a manutenção de aves (Biotério Setorial do Departamento de Ciências Fisiológicas - CFS/CCB - UFSC) com ciclo claro/escuro de 12/12 horas (período escuro iniciando às 19:00 horas). A temperatura foi mantida entre 22 a 25° C. Os animais receberam ração e água *ad libitum*. Os experimentos foram realizados, respeitando-se os princípios éticos de experimentação animal, postulados pelo COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal, 1991).

## 2. Implantação de cânulas no ventrículo cerebral lateral

Os pombos foram anestesiados com solução de Equitesin (0,15 ml/100g) administrado por via intraperitoneal (i.p.). Em seguida, as aves foram colocadas no aparelho estereotático (David Kopf Instruments), tendo a cabeça fixada por intermédio de barras posicionadas no conduto auditivo e no bico. Após a assepsia com álcool iodado, uma incisão longitudinal foi realizada no escalpo, para a exposição da calota craniana, com bisturi cirúrgico. As coordenadas estereotáticas para o posicionamento da cânula foram marcadas de acordo com as descritas por Karten e Hodos (1967), 1.0 mm lateral à linha média, 6.0 mm anterior à linha interaural e 6.0 mm abaixo da dura mater.

Na posição previamente determinada, foi realizado um orifício na calota craniana com aproximadamente 3 mm de diâmetro por intermédio de uma broca esférica de uso

odontológico. A cânula-guia foi introduzida nesse local e o contato da mesma com o ventrículo foi identificado pela queda de pressão registrada em manômetro contendo solução fisiológica (NaCl 0.9%).

As cânulas-guia foram confeccionadas a partir de agulhas hipodérmicas, com 0,7 mm de diâmetro externo e 15 mm de comprimento. Para evitar o contato do acrílico com o tecido cerebral, o orifício foi preenchido com fibrina (Fibrinol-Baldacci). A cânula foi fixada à calota através de parafusos de joalheiro distribuídos ao seu redor, sendo capaz de resistir aos eventuais choques mecânicos com a gaiola.

### 3. Administração das drogas via intracerebroventricular (i.c.v.)

As drogas foram administradas via i.c.v. através de uma agulha injetora (MIZZI-Slide-Park), introduzida na cânula-guia e conectada por um tubo de polietileno a uma microseringa Hamilton de 10 µl. O tamanho dessa agulha excedeu o da cânula-guia em 1mm. Com o objetivo de minimizar variações na pressão i.c.v., as soluções foram administradas no período de 60 segundos. Em todos os tratamentos, o volume injetado foi sempre de 1 µl. Todos os experimentos foram realizados em 7 dias (tempo de recuperação) após a implantação da cânula-guia no ventrículo lateral. O intervalo entre um experimento e outro foi de no mínimo 5 dias. No período de recuperação, as aves foram transferidas para a sala de registro, para habituação ao ambiente.

### 4. Esquema Experimental

O esquema experimental se dividiu em 2 etapas: experimento 1 e experimento 2. O número de aves utilizadas em ambas as etapas foi sempre de 8 ( $n=8$ ). A observação dos comportamentos emitidos pelas aves seguiu-se pelo período de 1 hora após o tratamento, em que as aves permaneceram em suas gaiolas com água e comida *ad libitum*. A observação e registro dos comportamentos foram realizados através de uma janela de vidro pequena, de forma a permitir que o animal fosse observado sem perceber a presença do observador. Todos os experimentos foram realizados entre 9:00 e 15:00 horas (período claro). Ao final de cada período de observação, o consumo de água e ração foi quantificado através da diferença entre a quantidade inicial e quantidade final.

No experimento 1, as aves receberam injeções i.c.v. de Adr nas doses de 30, 60, 120 nmol ou salina (NaCl 0,9%). Imediatamente após os tratamentos, as aves retornaram às suas gaiolas. No experimento 2, primeiramente as aves receberam um pré-tratamento com injeções i.c.v. de 5-HT (155 nmol), mCPP (4,3 nmol) ou MK-212 (4,3 nmol). As doses do mCPP e do MK-212 foram derivadas da literatura, como doses capazes de bloquear a ingestão de alimento em ratos (Kennett e Curzon, 1988; 1991; Halford e cols., 1997). A dose de 5-HT adotada para o experimento foi derivada dos estudos de Steffens e cols., 1997. Nesse trabalho, a dose de 155 nmol foi efetiva em provocar os efeitos hipofágicos e dipsogênicos sem excessiva resposta hipnogênica.

Após a administração do 5-HT ou de seus agonistas, os animais retornaram às gaiolas e ali permaneceram por 20 minutos. No período seguido ao pré-tratamento água e comida não estavam disponíveis. Após esse período os animais receberam injeções i.c.v. de salina ou Adr na dose de 60 nmol. A dose de Adr adotada no experimento 2 foi derivada dos resultados do experimento 1, como uma dose em que as respostas hiperfágicas aparecem de forma consistente.

## 5. Registro Comportamental

Os comportamentos foram registrados em uma ficha de papel própria para este fim, simultaneamente à ocorrência dos mesmos. Para acompanhar os comportamentos desencadeados pelos diferentes tratamentos, foram realizados o registro da postura e dos movimentos corporais apresentados pelos pombos, cuja descrição é apresentada no quadro abaixo. Esse catálogo com pequenas modificações foi desenvolvido em nosso laboratório e utilizado em diversos estudos (Ravázio e Paschoaline, 1991; Steffens e cols., 1997; Hagemann e cols, 1998; Brun, 1999).

| Descrição dos comportamentos observados após aos tratamentos |   |
|--|---|
| Comer  | Comportamento de deglutição, quando a ave ingerir alimento sólido   |
| Beber  | Movimento rápidos com o bico, semelhante aos de ingestão de alimento, porém associados à ingestão de água   |
| Postura típica de sono                                       | A ave permanecerá com 1 ou ambos olhos fechados, ou ainda com movimentos lentos com as pálpebras, cabeça fletida e apoiada sobre o peito, retração do pescoço, penas do peito arrepiadas, eventualmente apoiada sobre apenas uma das pernas ou deitada sobre o piso da gaiola |
| Autolimpeza  | Movimento de esfregar o bico nas penas de qualquer parte do corpo   |
| Locomoção  | Movimento da ave com as duas pernas, transitando de um lado para outro no assoalho da gaiola.   |

#### 6. Drogas Administradas por via i.c.v.

As seguintes soluções foram administradas i.c.v. ao longo dos experimentos:

Soro isotônico de cloreto de sódio a 0,9% (controle e veículo da Adr (60 nmol) e do mCPP

(4,3 nmol) e do MK-212 (4,3 nmol))

Solução de ácido ascórbico 1% (veículo da 5-HT)

Solução de Adr 30, 60 e 120 (nmol)

Solução de 5-HT (155 nmol)

Solução de mCPP (4,3 nmol)

Solução de MK-212 (4,3 nmol)

As drogas foram adquiridas na RBI - Research Biochemicals International, Natick, MA, USA.

## 7. Histologia

Ao final dos experimentos, as aves receberam dose letal de Equitesin (2,5 ml por via intraperitoneal). Em seguida, foi injetado via i.c.v. 1 µl de azul de Evans, para verificação do posicionamento da cânula-guia e posterior observação em microscópio óptico dos cortes histológicos. Além desse controle, todos os animais canulados eram previamente testados com injeções i.c.v. de 5-HT (155 nmol) e o surgimento do comportamento característico de intensa ingestão de água indicava o correto posicionamento da cânula.

## 8. Análise de Dados

Os dados obtidos foram analisados estatisticamente por intermédio de uma análise de variância (ANOVA de uma via). A comparação entre os grupos foi realizada aplicando-se o teste de Duncan . O nível de significância adotado foi  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS



## EXPERIMENTO 1- Efeito da administração i.c.v. de adrenalina

Pombos não tratados com droga ou tratados i.c.v. com salina, quando recolocados na gaiola apresentaram uma variedade de comportamentos. Primeiramente apresentam comportamento exploratório, intercalado pelo comportamento de autolimpeza. Os animais comem pequenas quantidades em poucos e rápidos episódios (em média 1 g por hora, no período claro). A ingestão de alimento é freqüentemente seguida pela ingestão de pequenas quantidades de água. Ao longo do período de observação, os pombos apresentam a postura típica de sono com durações variáveis, freqüentemente intercalados com comportamentos de autolimpeza e locomoção.

Após a injeção de Adr, os pombos se dirigiam ao comedouro a partir dos primeiros segundos de observação, dando início a um prolongado período de ingestão de alimento. Esse período era intercalado por rápidos episódios de ingestão de água. Após os primeiros e intensos episódios de ingestão de alimento, os pombos apresentaram sonolência caracterizada por movimentos lentos de abrir e fechar os olhos. A sonolência era interrompida por ingestão de alimento. A postura típica de sono freqüentemente interrompia a ingestão de alimento. Muitas vezes os animais acordavam e iam comer novamente.

## Descrição Quantitativa

### Comportamento Ingestivo

A injeção i.c.v. de Adr provocou um aumento significativo na quantidade de alimento ingerido nas três doses utilizadas (fig. 1). O aumento na quantidade de alimento ingerido foi de aproximadamente 4 vezes maior na dose de 30 nmol, 5 vezes maior na dose de 60 nmol e 6 vezes maior na dose de 120 nmol em relação ao grupo controle. Embora tenha ocorrido uma tendência de aumento com as doses utilizadas, a diferença entre elas não foi significativa (fig. 1). O aumento na quantidade de alimento ingerido foi acompanhado de um aumento na duração total do comportamento ingestivo nas três diferentes doses de Adr, no entanto essa resposta só foi significativa na dose de 120 nmol, em que o tempo total de duração foi de aproximadamente 4 vezes o tempo gasto pelo grupo controle (fig. 1). A frequência do comportamento de ingestão de alimento no grupo tratado com adrenalina na dose de 30 nmol permaneceu similar ao grupo tratado com veículo, as doses de 60 e 120 nmol provocaram um pequeno aumento nessa frequência, porém não foi estatisticamente significativa. Em decorrência dos resultados acima, a duração média do comportamento de ingestão de alimento sofreu um aumento significativo apenas no grupo tratado com adrenalina na dose de 30 nmol. O tratamento com Adr provocou um imediato início da ingestão de alimento em todas as doses utilizadas. A redução no tempo de latência para iniciar o comportamento de ingestão de alimento foi de aproximadamente 68 % na dose de 30 nmol, 93 % na dose de 60 nmol e 94 % na dose de 120 nmol (fig. 1).

Em resumo, a injeção i.c.v. de Adr aumentou a quantidade de alimento ingerido nas três doses utilizadas. Esse aumento foi acompanhado por uma redução na latência para iniciar o comportamento. No entanto, só o tratamento com Adr na dose mais alta (120 nmol) foi capaz de modificar a duração do comportamento ingestivo.

### Ingestão de Água

A injeção i.c.v. de Adr não provocou alteração no volume de água ingerida em nenhuma das três doses utilizadas comparadas com o grupo controle (fig. 2). Também não houve alteração na duração total e nem na frequência desse comportamento em relação ao grupo controle (fig. 2). A injeção i.c.v. de Adr aumentou estatisticamente a duração média do comportamento de ingestão de água somente na dose de 60 nmol (fig. 2). O tratamento com as diferentes doses de Adr manteve a latência e a frequência do comportamento de ingestão de água similar ao do grupo tratado com veículo (fig. 2). Em resumo, a injeção i.c.v. de Adr não modificou o comportamento de ingestão de água.

### Sono

A administração i.c.v. de Adr desencadeou um aumento na duração total da postura típica de sono nas três diferentes doses, porém essa resposta só foi significativa nas dose de 60 e 120 nmol. A dose de 60 nmol aumentou essa duração em 95 %, e a dose de 120 nmol aumentou em 98 % o tempo total gasto pelo grupo tratado com veículo (fig. 3). A frequência da postura típica de sono também aumentou com a administração de Adr, no entanto essa resposta só foi estatisticamente significativa na dose de 120 nmol (fig. 3). De acordo com os

resultados acima, a duração média da postura típica de sono aumentou nas três diferentes doses, sendo que essa resposta foi significativamente maior na dose de 120 nmol (fig. 3). É interessante notar que a latência para iniciar a postura típica de sono sofreu um declínio nas diferentes doses de Adr, mas sem divergir do tempo para iniciar esse comportamento provocado pelo grupo controle (fig. 3).

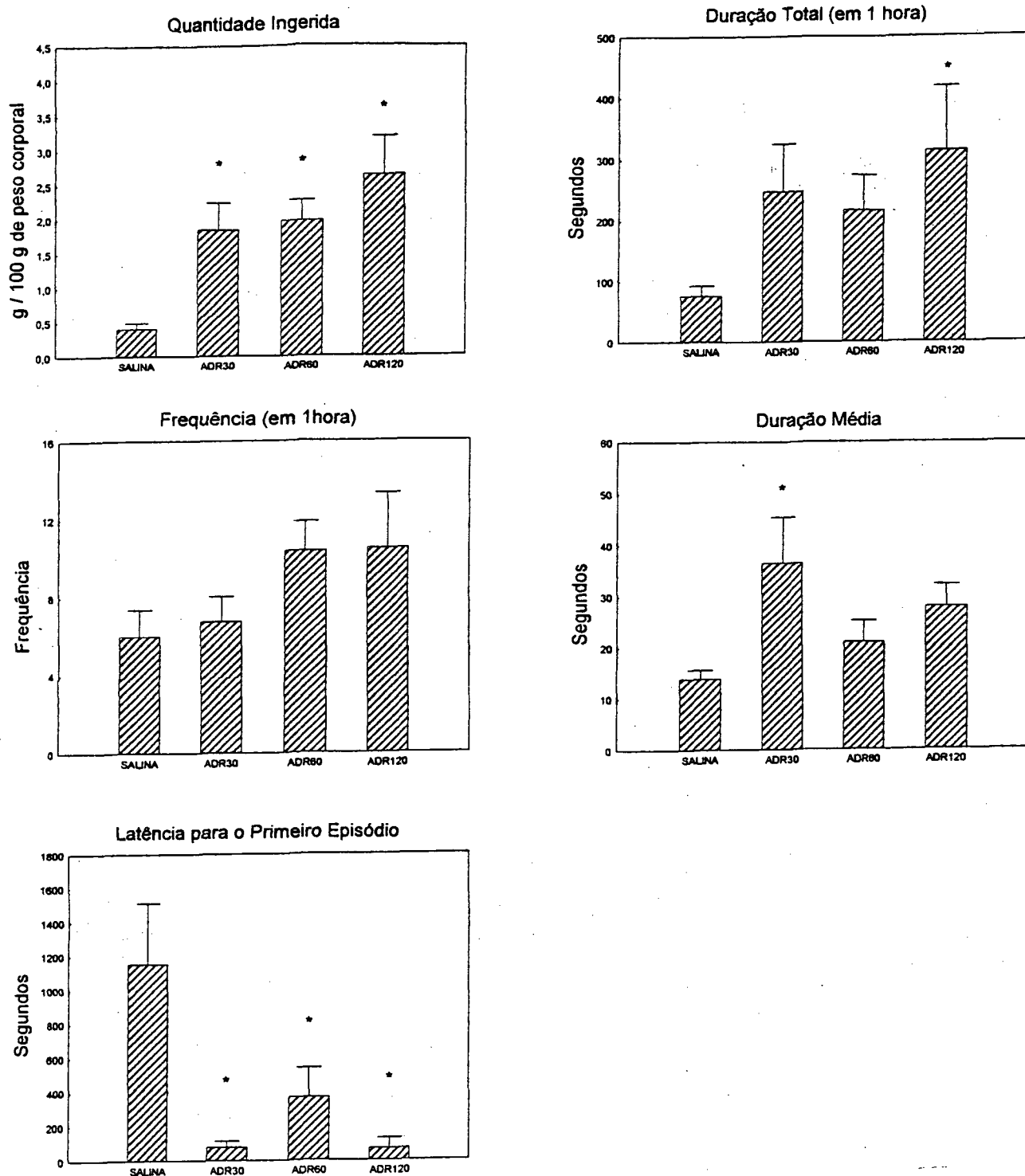
Em resumo, a injeção i.c.v. de Adr provocou aumento na duração da postura típica de sono somente nas doses de 60 e 120 nmol. A frequência desse comportamento só foi estatisticamente maior na dose mais alta de Adr (120 nmol).

#### Comportamentos de autolimpeza e locomoção

A injeção i.c.v. de Adr reduziu significativamente o tempo total de duração do comportamento de autolimpeza nas três diferentes doses (tab. 1). Essa redução foi de aproximadamente 46 % na dose de 30 nmol, 74 % na dose de 60 nmol e 85% na dose de 120 nmol do tempo gasto pelo grupo controle. A redução da duração total foi seguida por uma redução significativa na frequência desse comportamento. Houve um aumento no tempo de latência para iniciar esse comportamento em todas as diferentes doses de Adr, no entanto esse efeito só foi significativo na dose de 120 nmol. O tratamento i.c.v. com adrenalina não provocou nenhuma alteração significativa no comportamento de locomoção (tab. 1)

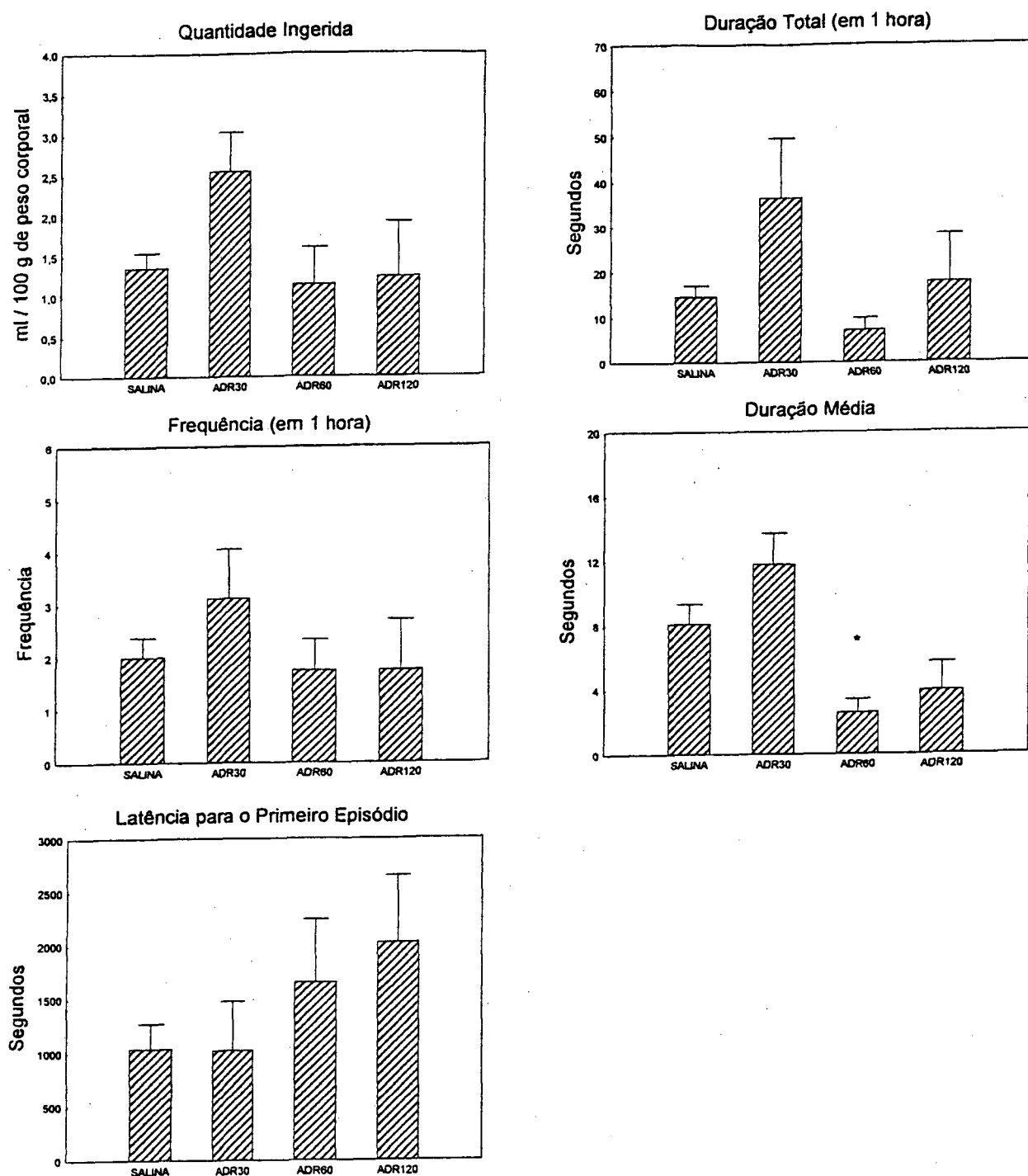
Em resumo, o tratamento com Adr foi capaz de reduzir a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza nas três doses utilizadas. Somente na dose de 120 nmol ocorreu um aumento na latência para iniciar esse comportamento.

# INGESTÃO DE ALIMENTO



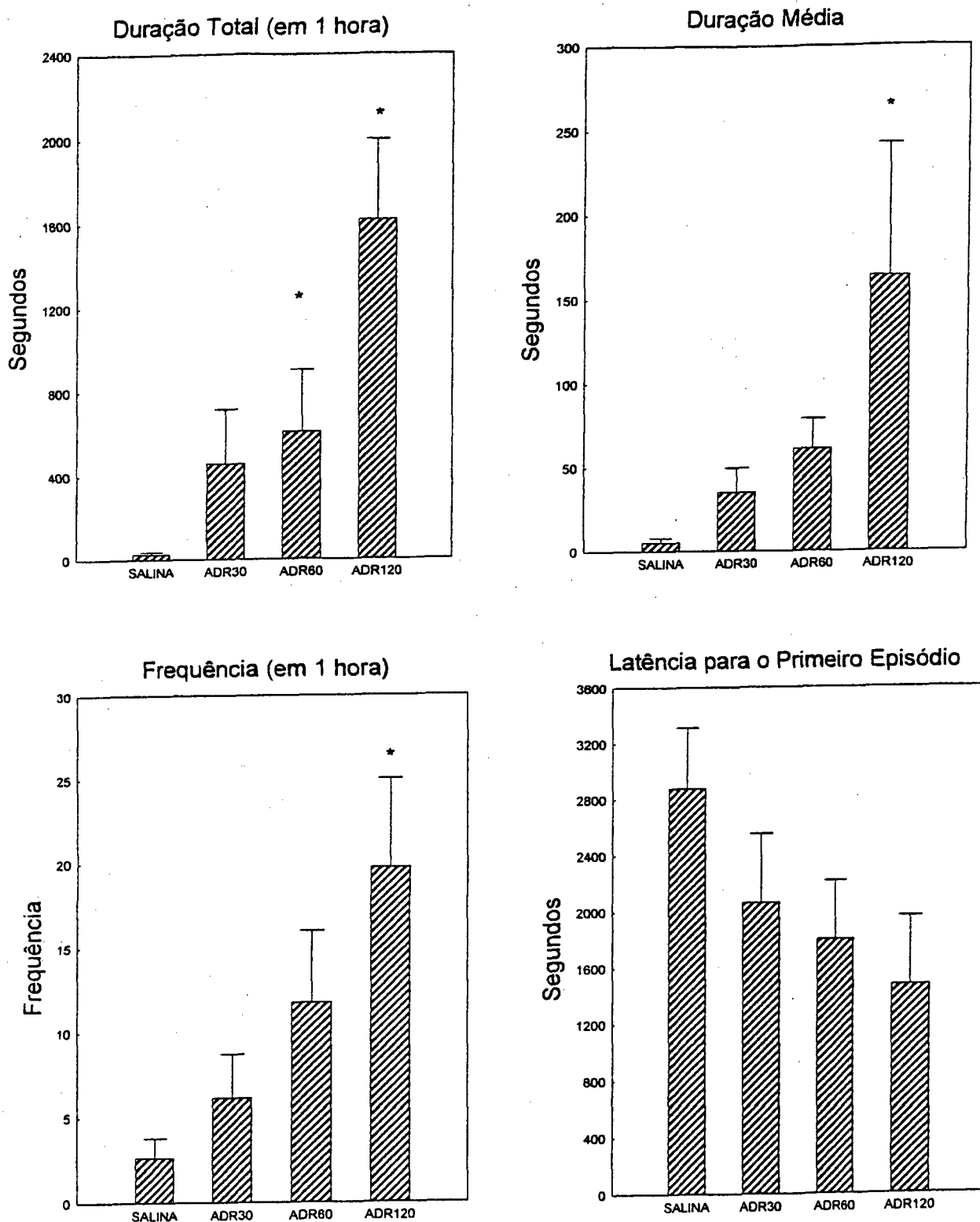
**Fig. 1- Experimento 1: Efeitos do tratamento i.c.v. com salina e Adr nas doses de 30, 60 e 120 nmol, sobre os atributos do padrão do comportamento de ingestão alimentar. \*  $p < 0,05$  comparados com o veículo,  $n=8$ .**

# INGESTÃO DE ÁGUA



**Fig. 2- Experimento 1: Efeitos do tratamento i.c.v. com salina e ADR nas doses de 30, 60 e 120 nmol, sobre os atributos do padrão do comportamento de ingestão de água. \*  $p < 0,05$  comparados com o veículo,  $n=8$ .**

# POSTURA TÍPICA DE SONO



**Fig. 3- Experimento 1: Efeitos do tratamento i.c.v. com salina e Adr nas doses de 30, 60 e 120 nmol, sobre o comportamento de sono. \*  $p < 0,05$  comparados com o veículo,  $n=8$**

**Tabela 1.** Efeito do tratamento i.c.v. com veículo ( salina ) e adrenalina ( 30, 60 e 120 nmol ) nos comportamentos de autolimpeza observados durante 1 hora após o tratamento em pombos.

| Comportamento      | Veículo      | Adr 30 nmol  | Adr 60 nmol  | Adr120 nmol  |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Autolimpeza</b> |              |              |              |              |
| Duração (s)        | 682 ± 125    | 372 ± 112 *  | 182 ± 99,9 * | 100 ± 67,7 * |
| Duração média (s)  | 38,5 ± 23    | 16 ± 6,4     | 12 ± 7       | 4,4 ± 1,9    |
| Frequência         | 46,6 ± 6,9   | 22,5 ± 6,7 * | 10 ± 2,5 *   | 9 ± 4,7 *    |
| Latência (s)       | 97,2 ± 21,8  | 555 ± 204    | 992 ± 419    | 1844 ± 558 * |
| <b>Locomoção</b>   |              |              |              |              |
| Duração (s)        | 79 ± 23      | 57,8 ± 13,2  | 37 ± 12      | 49 ± 21      |
| Duração média (s)  | 31,9 ± 22,8  | 7 ± 1,9      | 5,5 ± 2,1    | 3,8 ± 1      |
| Frequência         | 14,83 ± 4,77 | 10,6 ± 2,7   | 7 ± 2,4      | 9 ± 3,5      |
| Latência (s)       | 309 ± 141    | 122 ± 29     | 837 ± 431    | 1166 ± 552   |

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 8 animais por tratamento ( \* )  $p > 0,05$  em relação ao veículo.



## EXPERIMENTO 2 - Efeitos do pré-tratamento com 5-HT, mCPP e MK-212 sobre os padrões comportamentais após injeção i.c.v. de adrenalina

Já nos primeiros segundos de observação, após a injeção i.c.v. de 5-HT, os animais dirigem-se ao bebedouro e iniciam uma intensa e duradoura ingestão de água. Logo após ou ainda durante essa resposta, os animais começam a apresentar a postura típica de sono, que se estende por um longo período. Durante todo o período de observação, os pombos fazem esporádicas e rápidas incursões ao comedouro, e comem pequena quantidade de alimento. Muitas vezes não comem absolutamente nada. O aparecimento do comportamento de autolimpeza é variado, mas geralmente em pequenos episódios de curta duração. Os comportamentos mais evidentes são o de ingestão de água e sono.

Os comportamentos apresentados pelos pombos após a injeção i.c.v. de mCPP, consistiam primeiramente de exploração do ambiente (gaiola). Esse comportamento era intercalado por episódios de autolimpeza. O comportamento alimentar foi muito similar ao do grupo tratado com salina. O tratamento i.c.v. com MK-212 manteve os comportamentos de exploração, autolimpeza, ingestão de alimento e água, similares aos do grupo tratado com salina.

## Descrição quantitativa

### Ingestão de Alimento

O pré-tratamento i.c.v. com 5-HT reduziu significativamente a quantidade de alimento ingerido provocado pelo tratamento com Adr 60 nmol (fig. 4). No entanto, a quantidade de alimento ingerido por esses animais ainda foi estatisticamente maior que a quantidade ingerida pelo grupo controle (fig. 4). Apesar do tratamento com 5-HT ter alterado a quantidade de alimento ingerido, não provocou mudanças no padrão do comportamento alimentar (duração total, duração média, frequência e latência). A injeção i.c.v. de mCPP não modifica a quantidade de alimento ingerido em relação ao grupo controle (fig. 4). A quantidade de alimento ingerido também ficou similar à do grupo controle quando o mCPP foi administrado i.c.v, 20 minutos anteriores ao tratamento com adrenalina (fig. 4). A administração de MK-212 não alterou o comportamento de ingestão alimentar em relação ao grupo tratado com veículo (fig. 4). No entanto, o tratamento com MK-212 reduziu a quantidade de alimento ingerido provocado pela Adr a padrões similares ao grupo tratado com veículo (fig. 4).

Em resumo, o pré-tratamento com 5-HT foi capaz de reverter parcialmente a ingestão de alimento provocada pela injeção i.c.v. de Adr. Essa reversão não foi acompanhada de mudanças no padrão desse comportamento. Tanto o pré-tratamento com mCPP como com MK-212, reverteram totalmente a ingestão de alimento provocada pela injeção i.c.v. de Adr, e de forma similar ao observado com 5-HT, nem o mCPP nem o MK-212 modificaram o padrão do comportamento ingestivo provocado pela Adr.

## Ingestão de Água

O tratamento i.c.v. com 5-HT provocou um aumento significativo na volume da água ingerida com uma média de 5,75 ml. Essa resposta foi aproximadamente 4 vezes maior a quantidade ingerida pelo grupo controle (fig. 5). O tratamento com Adr 60 nmol precedido pela administração i.c.v de 5-HT apresentou uma resposta dipsogênica com uma média de 7,82 ml, significativamente maior tanto em relação ao grupo tratado com veículo como ao grupo tratado com adrenalina (fig. 5). Essa resposta foi acompanhada por um aumento significativo da duração total e da frequência do comportamento de ingestão de água (fig. 5). O grupo pré-tratado com 5-HT seguido pelo tratamento com Adr apresentou um aumento significativo na duração média do comportamento de ingestão de água e uma antecipação do início desse comportamento (fig. 5). A injeção i.c.v. tanto de MK-212 como de mCPP manteve o comportamento de ingestão de água similar ao do grupo tratado com veículo (fig. 5).

Em resumo, a injeção i.c.v. de 5-HT provocou um aumento na ingestão de água tanto no grupo tratado com salina como no grupo tratado com Adr. Esse aumento foi acompanhado por aumento na duração e na frequência. O pré-tratamento com 5-HT provocou uma redução na latência da ingestão de água no grupo tratado com Adr.

## Sono

O tratamento i.c.v. com 5-HT aumentou estatisticamente a duração da postura típica de sono em aproximadamente 97 % a duração provocada pelo tratamento com veículo (fig. 6). Esse aumento foi similar, quando a administração i.c.v. de 5-HT é seguida pelo tratamento com Adr (fig. 6). Tanto o grupo tratado com 5-HT seguido pelo tratamento com veículo como seguido pelo tratamento com Adr 60 nmol apresentaram um aumento significativo na frequência da postura típica de sono, acompanhada de uma redução significativa no tempo de latência para iniciar este comportamento (fig. 6). A injeção i.c.v. de mCPP provocou um adiantamento da postura típica de sono em relação ao grupo controle (fig. 6). A injeção i.c.v. de MK-212 também reduziu a latência para iniciar a postura típica de sono (fig. 6). Tanto o pré-tratamento com mCPP como com MK-212 bloquearam a resposta hipnogênica induzida pelo tratamento com Adr (fig. 6).

Em resumo, a injeção i.c.v. de 5-HT provocou um aumento na duração da postura típica de sono tanto no grupo tratado com salina como tratado com Adr. Esse aumento foi acompanhado por um aumento na frequência e uma redução na latência para iniciar esse comportamento. Tanto a injeção i.c.v. de mCPP como de MK-212, provocaram uma redução na latência para iniciar a postura típica de sono do grupo tratado com salina, e foram capazes de bloquear a resposta hipnogênica induzida pela Adr.

### Comportamento de autolimpeza

O tratamento i.c.v. com 5-HT reduziu estatisticamente a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza comparado com o grupo tratado com veículo (tab 2). A injeção i.c.v. de 5-HT desencadeou um aumento na latência para iniciar o comportamento de autolimpeza provocada pelo tratamento com Adr (tab.2). A injeção i.c.v. de mCPP e de MK-212 induziram uma redução significativa na duração do tempo total do comportamento de autolimpeza como na frequência desse comportamento, em relação ao grupo controle (tab. 2). Em resumo, o pré-tratamento i.c.v. com 5-HT foi capaz de reduzir a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza do grupo tratado com salina. Esse pré-tratamento reduziu a latência desse comportamento no grupo tratado com Adr. O pré-tratamento tanto com mCPP como com MK-212 foram capazes de reduzir a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza do grupo controle.

# INGESTÃO DE ALIMENTO

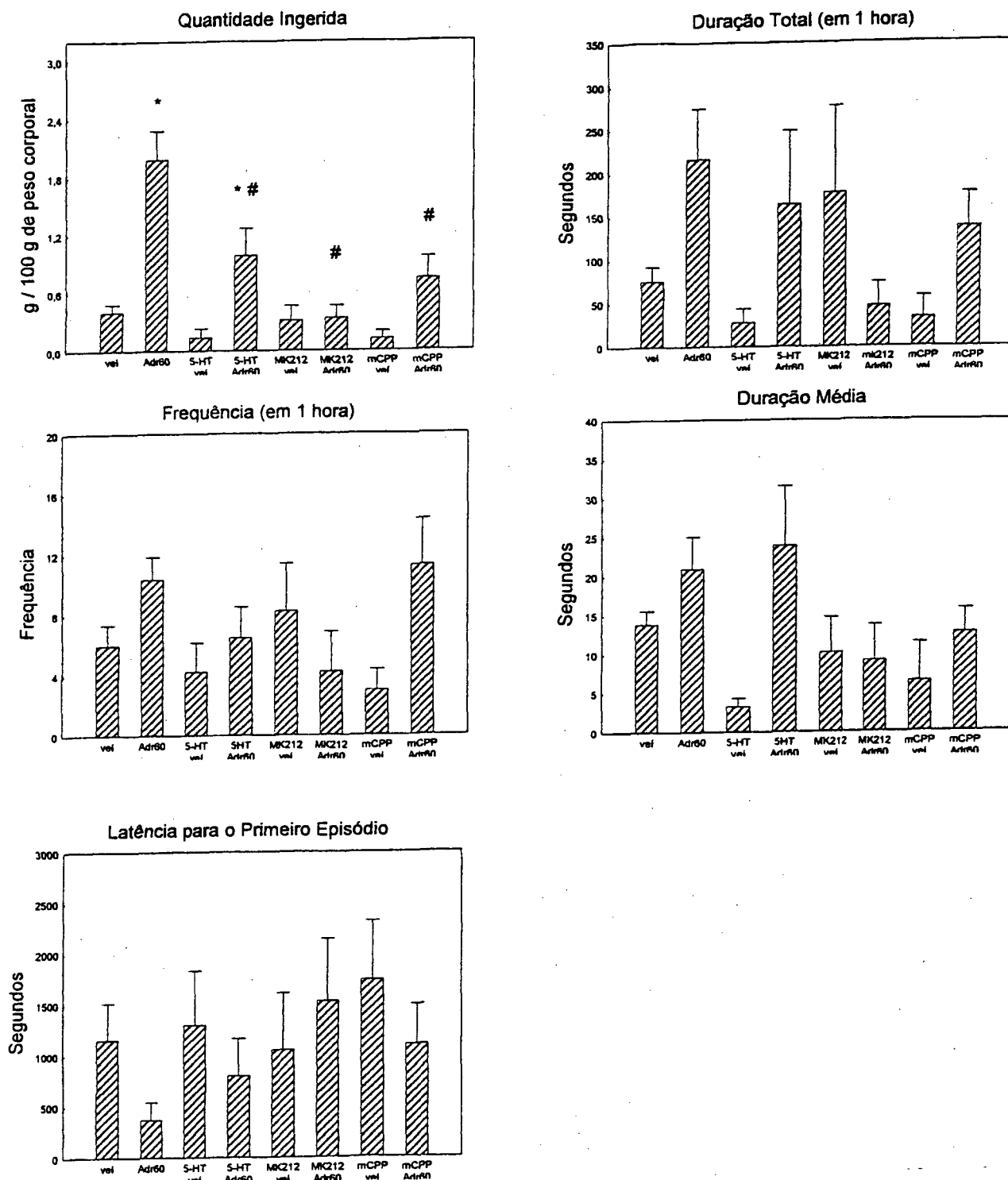
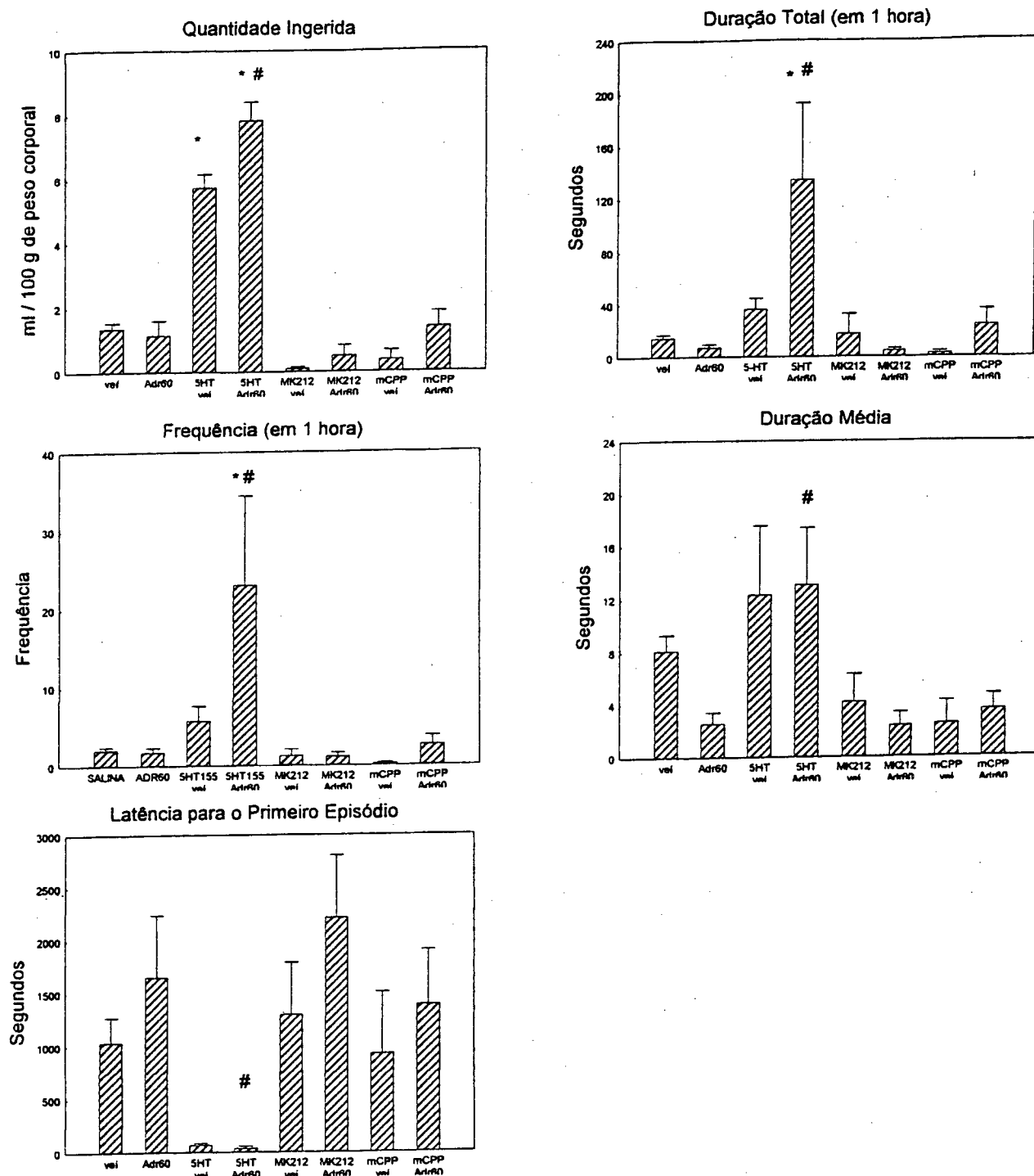


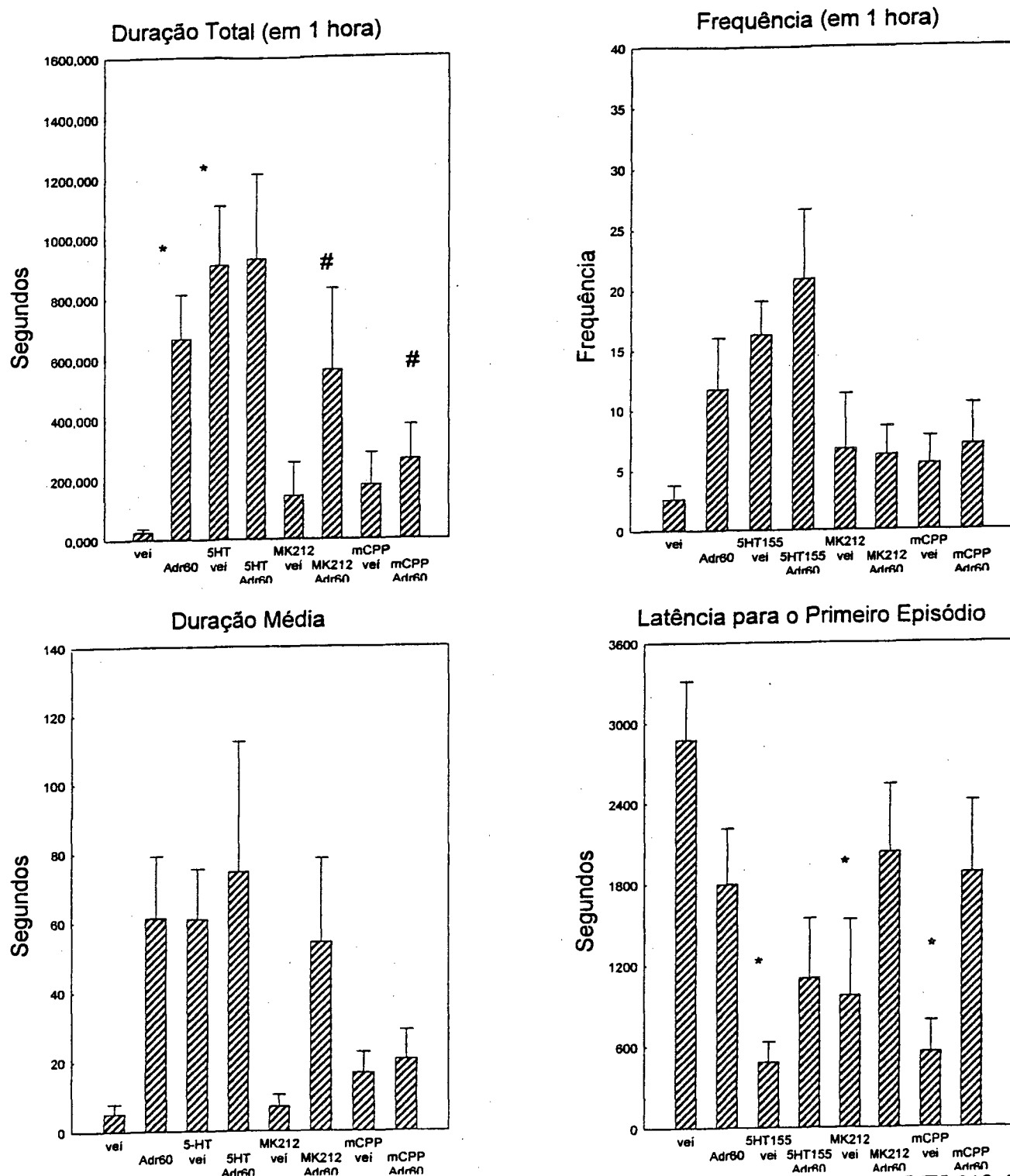
Fig. 4- Experimento 2: Efeitos do tratamento i.c.v. com 5-HT (155 nmol), MK-212 (4,3 nmol) ou mCPP (4,3 nmol), sobre a resposta alimentar provocada pelo tratamento i.c.v. com Adr (60 nmol) ou com salina. \*  $p < 0,05$  comparado com o veículo, #  $p < 0,05$  comparado com o grupo tratado com Adr (60 nmol). Número de animais por grupo é de oito ( $n=8$ ).

# INGESTÃO DE ÁGUA



**Fig. 5- Experimento 2: Efeitos do tratamento i.c.v. com 5-HT (155 nmol), MK-212 (4,3 nmol) ou mCPP (4,3 nmol), sobre a ingestão de água provocada pelo tratamento i.c.v. com Adr (60 nmol) ou com salina. \*  $p < 0,05$  comparado com o veículo, #  $p < 0,05$  comparado com o grupo tratado com Adr (60 nmol). Número de animais por grupo é de oito ( $n=8$ ).**

# POSTURA TÍPICA DE SONO



**Fig. 6- Experimento 2: Efeitos do tratamento i.c.v. com 5-HT (155 nmol), MK-212 (4,3 nmol) ou mCPP (4,3 nmol), sobre o comportamento de sono provocado pelo tratamento i.c.v. com Adr (60 nmol) ou com salina. \*  $p < 0,05$  comparados com o veículo, #  $p < 0,05$  comparado com o grupo tratado com Adr (60 nmol). Número de animais por grupo é de oito ( $n=8$ ).**



**TABELA 2 .** Efeito da administração i.c.v. de 5-HT, MK-212 e mCPP sobre o comportamento de autolimpeza e locomoção em pombos.

| Comportamento      | 5-HT / veí  | 5-HT/ Adr60 | MK / veí   | MK / Adr 60  | mCPP / veí | mCPP / Adr60 |
|--------------------|-------------|-------------|------------|--------------|------------|--------------|
| <b>Autolimpeza</b> |             |             |            |              |            |              |
| Duração (s)        | 217 ± 82 *  | 146 ± 69    | 150 ± 37 * | 99 ± 55      | 224 ± 118* | 237 ± 76     |
| Dur. média (s)     | 10 ± 2,9 *  | 14,9 ± 5,6  | 7 ± 0,4 *  | 7,6 ± 1,9    | 0,4 ± 2 *  | 12 ± 1,9     |
| Frequência         | 16,8 ± 3,6* | 7,2 ± 3,3   | 19 ± 3,8 * | 8 ± 2,8      | 16 ± 5,5 * | 17,7 ± 4     |
| Latência (s)       | 530 ± 438   | 2296 ± 545# | 593 ± 322  | 997 ± 433    | 444 ± 145  | 468 ± 127    |
| <b>Locomoção</b>   |             |             |            |              |            |              |
| Duração (s)        | 25 ± 8,9    | 23 ± 4,8    | 96,8 ± 41  | 36,8 ± 23,9  | 71 ± 47,8  | 147 ± 64,8   |
| Dur. média (s)     | 5 ± 1,5 *   | 3,7 ± 0,6   | 3,9 ± 1,4* | 7,8 ± 5,9 *  | 3 ± 1 *    | 5 ± 0,6 *    |
| Frequência         | 5 ± 1,4     | 6 ± 0,9     | 15,5 ± 6   | 3,6 ± 1,7    | 11,8 ± 5,9 | 23 ± 8,5 #   |
| Latência (s)       | 110 ± 19    | 326 ± 127   | 1181 ± 544 | 1972 ± 604 * | 1040 ± 565 | 382 ± 154    |

Os dados representam a média ± erro padrão da média de 8 animais por tratamento  
 ( \* )  $p < 0,05$  em relação ao veículo e ( # )  $p < 0,05$  em relação ao grupo tratado com adrenalina 60 nmol

## DISCUSSÃO

Os dados do presente trabalho demonstraram que a injeção i.c.v. de Adr provoca um aumento na quantidade de alimento ingerido nas três doses usadas. Esses resultados são coerentes com os obtidos anteriormente neste laboratório pelos quais a injeção i.c.v. de Adr ou NA produziu um aumento na ingestão de alimento em pombos saciados (Canello e cols., 1993; Ravázio e Paschoalini, 1991).

De maneira similar ao que foi sugerido em mamíferos (ver introdução), a ingestão de alimento provocada pela injeção i.c.v. de catecolaminas (Adr e NA) em aves parece ser mediada por receptores  $\alpha$  adrenérgicos localizados no PVN (Hagmann e cols., 1998). A injeção i.c.v. de clonidina (um agonista de receptores  $\alpha$  2) provocou uma robusta resposta alimentar em frangos de corte (Choi e cols, 1995). A ingestão de alimento depois da administração i.c.v. de NA em pombos previamente injetados com propranolol (um bloqueador de receptores  $\beta$ -adrenérgicos), permaneceu similar àquela onde os pombos foram pré-tratados via i.c.v. com salina (Ravazio e Paschoalini, 1991). Quando os pombos foram pré-tratados com fentolamina (um antagonista  $\alpha$ ), a ingestão de alimento induzida pela injeção i.c.v. de Adr foi bloqueada (Ravazio e Paschoalini, 1991). O PVN do hipotálamo de aves apresenta numerosas similaridades anatômicas e neuroquímicas, ao PVN de mamíferos (Berk e Finskelstein, 1983; Korf, 1984; Moons e cols., 1995; Panzica e cols., 1986), incluindo uma forte inervação catecolaminérgica (adrenérgicas e noradrenérgicas), originada em distritos do tronco cerebral (Marino-Neto e Armengol, 1999 ). Em estudos nos quais a NA foi injetada no PVN de frangos de corte, ocorreu um aumento da resposta alimentar (Denbow e Sheppard, 1993). Em pombos saciados injeções de Adr e NA no PVN ou muito próximas desse núcleo, aumentaram a ingestão de alimento (Hagemann e cols., 1998). Essas mesmas respostas não foram observadas quando a injeção foi administrada em outros distritos

periventriculares, porém distantes do PVN (Hagemann e cols., 1998). Assim é possível que os efeitos ingestivos provocados pela Adr no presente trabalho sejam mediados por circuitos adrenérgicos localizados no PVN. É importante ressaltar que drogas injetadas dentro do ventrículo lateral podem também fluir para o terceiro ventrículo e afetar níveis mais posteriores do neuroeixo (Ravazio e Paschoalini, 1991). Dessa forma, circuitos adrenérgicos envolvidos nos mecanismos de ingestão de alimento podem ser localizados ou em estruturas circunventriculares ou em estruturas hipotalâmicas e do tronco cerebral que são adjacentes ao ventrículo (Ravazio e Paschoalini, 1991). A resposta alimentar induzida pela injeção de Adr ou NA no PVN observada em pombos, foi bloqueada pelo pré-tratamento (no mesmo núcleo), com fentolamina (antagonista  $\alpha$ -adrenérgico). Esse mesmo efeito não ocorreu quando o pré-tratamento foi com o propranolol (antagonista  $\beta$ -adrenérgico). A ação desse agonistas sugere que as respostas alimentares, envolvendo o PVN, parecem ser mediadas por receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (Hagemann e cols., 1998). Estudos com ligantes indicaram a presença de níveis modestos de receptores  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ , e quantidades menores de receptores  $\beta$ -adrenérgicos no hipotálamo de pintos (Dermon e Kouvelas, 1989). Quantidades mais elevadas de receptores  $\alpha 2$ -adrenérgicos foram encontradas no PVN de patos (Muller e Gersberger, 1992).

O aumento da quantidade de alimento ingerido observado no presente trabalho foi acompanhado por uma redução na latência para iniciar esse comportamento. Trabalhos prévios desenvolvidos em nosso laboratório demonstraram que a injeção tanto de Adr como de NA provocaram um aumento na ingestão de alimento e na duração desse comportamento em pombos. Porém a latência para iniciar a ingestão de alimento somente foi estatisticamente menor no grupo tratado com Adr.

Os resultados referentes à duração do comportamento de ingestão de alimento diferiram de outros experimentos. A injeção i.c.v. tanto de Adr como de NA (ambas nas doses de 30 nmol) aumentaram o tempo gasto para o comportamento ingestivo de pombos saciados (Ravazio e cols, 1990). Os dados do presente trabalho demonstraram um aumento significativo na duração do comportamento alimentar somente na dose mais alta (120 nmol). Esse fato pode ser justificado pelo perfil comportamental pós-prandial desencadeado após a administração i.c.v. de Adr. O pombo inicialmente come grandes quantidades de alimento, bebe água, volta para o comedouro para comer e já nessa fase começa a apresentar a postura típica de sono que interrompe a ingestão de alimento. Muitas vezes, o pombo acorda e volta a comer. É interessante notar que houve um aumento na duração da postura típica de sono. No entanto, somente na dose de 120 nmol houve um aumento significativo na frequência desse comportamento. Esse quadro sugere uma fragmentação maior do sono, intercalada com episódios de ingestão de alimento, aumentando dessa forma a duração do comportamento de ingestão de alimento nessa dose. Essas respostas podem também ter sido mais duradouras, simplesmente pelo fato de que as aves comeram uma quantidade levemente maior de alimento.

Em resumo, o tratamento i.c.v. com Adr provocou um aumento na quantidade de alimento ingerido e uma redução na latência para iniciar a ingestão nas três doses utilizadas. Somente a injeção i.c.v. de Adr na dose mais alta (120 nmol) foi capaz de alterar o padrão do comportamento alimentar (aumento na duração).

A injeção i.c.v. de NA e ADR provoca uma potente resposta hipnagógica em pombos (Ravazio e cols., 1990) e em frangos de corte (Denbow e cols., 1981; Denbow, 1985).

Evidências na literatura sugerem que a postura típica de sono provocada pelo tratamento com Adr é consequência da sequência pós-prandial de saciedade. O comportamento de sono depois do tratamento com Adr é eletrograficamente similar ao sono pós-prandial detectado depois da interrupção de um jejum prolongado (Dário e cols., 1996). A remoção do alimento depois da injeção de Adr em pombos aumentou a incidência tanto do comportamento exploratório como o de autolimpeza, e diminuiu a duração da postura típica de sono para níveis abaixo daqueles observados no grupo tratado com veículo ou animais não tratados (Ravazio e cols., 1990). Desta forma é surpreendente que a resposta hipnogênica provocada pela Adr no presente trabalho somente tenha sido significativa nas doses de 60 e 120 nmol, uma vez que houve aumento na ingestão de alimento em todas as doses utilizadas.

A ausência do efeito hipnogênico na dose de 30 nmol está em desacordo com estudos onde a Adr na dose de 30 nmol foi administrada via i.c.v., os animais apresentaram um prolongado período de postura típica de sono pós-prandial (Canello e cols., 1993). Por outro lado, grupos de pombos submetidos a períodos de jejum de 24, 48 ou 96 horas ou tratados i.c.v. com Adr apresentaram aumento na quantidade de alimento ingerido estatisticamente maior do que o grupo controle. Porém o grupo submetido a jejum de 24 horas apresentou postura típica de sono similar ao grupo controle (Canello e cols., 1993). Essa situação pode indicar uma pobre correlação entre o tamanho da refeição e a magnitude do sono pós-prandial.

Em resumo, o tratamento i.c.v. com Adr foi capaz de aumentar a duração da postura típica de sono, nas doses mais altas (60 e 120 nmol). Essa resposta parece ser uma consequência da intensa ingestão alimentar provocada pela injeção i.c.v. de Adr. No entanto,

essa resposta não alterou a latência para iniciar a postura típica de sono, que parece depender do comportamento alimentar.

O tratamento i.c.v. com Adr reduziu a duração do comportamento de autolimpeza, nas três doses utilizadas. Esse fato parece não estar relacionado à intensificação da postura típica de sono comum após a ingestão alimentar provocada pela Adr, já que a duração desse comportamento só foi estatisticamente significante nas doses de 60 e 120 nmol. Por outro lado, em outros trabalhos, nos quais os animais receberam injeções i.c.v. NA e Adr, a atividade geral (locomoção, autolimpeza, exploração) foi marcadamente reduzida. Pombos tratados i.c.v. com Adr ou com veículo que não tiveram acesso à comida durante o período de observação, apresentaram um aumento no comportamento de autolimpeza (Ravazio e cols, 1990). Os achados acima parecem reforçar a idéia de que possa haver uma relação entre a ingestão de alimento, o aumento da duração do sono pós-prandial com a redução dos outros comportamentos, como autolimpeza.

Mudanças na seqüência comportamental associadas ao início da saciedade (Antin e cols., 1975), têm sido freqüentemente usadas para investigar o possível mecanismo da anorexia induzida por drogas (Blundell e Alikan, 1990; Simanski e Vaydia, 1990; Halford e Blundell, 1993; Halford e cols., 1995; Kitchener e Dourish, 1994;). Nessas abordagens, são utilizados os conceitos de saciação e saciedade (Blundell, 1991). De acordo com este autor, saciação é o processo no qual sinais aferentes em consequência do fenômeno ingestivo (estímulos visuais, gustativos, olfativos, o aumento na motilidade do trato gastrointestinal, hormônios liberados durante a digestão ou os metabólitos originados a partir da digestão dos alimentos) desencadeiam o término da refeição. Saciedade se refere aos sinais que impedem o

início de uma refeição, determinando o intervalo entre o final de uma refeição e o início de outra. Este fenômeno é intensamente influenciado pela quantidade de calorias ingeridas e pela composição da dieta. Assim, de acordo com esses conceitos, a saciação define o tamanho da refeição (quantidade de alimento ingerido); e a saciedade determina o intervalo entre as refeições. Esses conceitos serão utilizados a seguir na discussão dos efeitos da 5-HT e seus agonistas sobre a ingestão de alimento.

Os dados da segunda parte do presente trabalho demonstraram que a injeção i.c.v. de 5-HT reduziu a quantidade de alimento ingerido provocado pelo tratamento i.c.v. com Adr. A quantidade de alimento ingerido por esse grupo foi estatisticamente menor que a do grupo tratado somente com Adr, porém os animais desse grupo comeram significativamente mais que as aves do grupo controle. Esses resultados demonstram que o pré-tratamento com 5-HT provoca um bloqueio parcial da resposta hiperfágica induzida pelo tratamento com Adr. A duração, latência e frequência desse comportamento não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. Esse quadro sugere que os mecanismos pelos quais a 5-HT interfere no controle do comportamento alimentar provocado pelo tratamento com Adr podem estar relacionados aos fenômenos de saciação.

O pré-tratamento com 5-HT parece ter reduzido a velocidade de ingestão de alimento. É importante salientar que a ingestão de alimento ocorreu em um intervalo de tempo semelhante ao do grupo tratado somente com Adr, no entanto, a quantidade de alimento ingerido foi menor. Por outro lado, ocorreu uma tendência ao aumento da latência, na redução da duração e na frequência do comportamento ingestivo. A soma dessas variações, que isoladamente não são significantes, poderia justificar coletivamente a redução no volume de alimento ingerido após a injeção i.c.v. de Adr. Por outro lado, outro estudo indicou que, em



aves submetidas a jejum de 24 horas, a administração i.c.v. de 5-HT provocou uma redução no consumo de alimento, associada a uma elevação na latência para iniciar essa resposta e a uma redução na duração total (Steffens e cols., 1997). Essas diferenças entre a resposta hipofágica provocada pela injeção i.c.v. de 5-HT em grupos submetidos a jejum e grupos tratados com Adr, sugerem que os mecanismos desencadeados pelo jejum não correspondem totalmente àqueles desencadeados pela injeção i.c.v. Adr no comportamento alimentar. O efeito hiperfágico da Adr parece envolver outros mecanismos ou representar parte dos mecanismos envolvidos nas respostas ao jejum. Por outro lado, estudos nos quais os pombos foram submetidos a jejum de 24 e 48 horas, a quantidade de alimento ingerido e a duração desse comportamento foram similares ao grupo de aves tratadas i.c.v. com Adr na dose de 30 nmol

Dados substanciais indicam a existência de vasto sistema serotoninérgico no cérebro de aves (Alesci e Bagnoli, 1988; Cozzi e cols., 1991; Hirunagi e cols., 1992; Yamada e cols., 1984; Yamada e Sano, 1985). De forma similar ao observado em mamíferos, células imunorreativas 5-HT em diversas espécies de aves, são principalmente encontradas no núcleo da rafe, do qual partem sistemas de fibras ascendentes dirigindo-se ao telencéfalo, e também fibras descendentes dirigindo-se à medula espinhal. Sistemas eferentes serotoninérgicos possuem abundantes fibras supraespinhais nas paredes cerebroventriculares. Além disso, corpos celulares 5-HT reativos também podem ser encontrados em distritos mais laterais do tronco encefálico e no órgão paraventricular, considerado um órgão circunventricular em aves. Desse último, prolongamento de neurônios serotoninérgicos fazem contato com o líquido cefalorraquidiano (Hirunagi e cols., 1992). Essas células serotoninérgicas em contato com o líquido cefalorraquidiano representam um atributo distinto de vertebrados não

mamíferos, e podem mediar juntamente com o sistema serotoninérgico originado na rafe, as respostas hipofágicas e dipsogênicas .

O efeito de injeções centrais de 5-HT no controle da ingestão de alimento foi estudado somente em duas outras espécies de aves. Injeções centrais de 5-HT provocaram potente redução na ingestão de alimento em galinhas poedeiras, saciadas ou com jejum de 24 horas (Denbow e cols., 1983) ou ainda em perus (Denbow, 1984). O mesmo tratamento provocou uma modesta inibição em frangos de corte, saciados, e nenhum efeito nas mesmas aves em jejum de 24 horas ( Denbow e cols, 1981; Denbow e cols, 1982 ). Essas respostas sugerem que a seleção artificial desses animais para o crescimento e ingestão de alimento têm influenciado a responsividade do sistema serotoninérgico (Barbato, 1994; Denbow e cols., 1983; Kuenzel, 1994). De acordo com isso, é esperado que linhagens selecionadas para crescimento e ingestão de alimento tenham aumentada a suscetibilidade para compostos que estimulem a ingestão de alimento, e uma diminuição para drogas que induzem hipofagia (Steffens e cols., 1997).

Tem sido proposto que circuitos hipotalâmicos serotoninérgicos e catecolaminérgicos têm ação antagonista (inibitório e estimulatório) respectivamente no controle de ingestão de alimento (Blundell, 1986; Coscina e Rooy, 1992; Goldman e cols., 1985). O hipotálamo medial é conhecido ser densamente innervado por neurônios contendo 5-HT (Sawchenko e cols., 1983) os quais podem interagir, de uma forma inibitória, com a inervação noradrenérgica local (Sawchenko e Swanson, 1982). Embora seja possível que circuitos serotoninérgicos e adrenérgicos possam estar interagindo em diversos destritos cerebrais, no que se relaciona a ingestão, tais interações têm como sítio importante o PVN.

Em defesa dessa idéia, estudos mostraram que lesões no PVN atenuam ou abolem os efeitos de ingestão de alimento induzido pela NA. Essa resposta também ocorre com injeções do agonista  $\alpha$  2, clonidina e o fenfluramina, um bloqueador de recaptação de 5-HT, que é conhecido por reduzir a ingestão de alimento (Weiss e cols., 1986). Quando a fluoxetina e a dl-norfenfluramina, compostos que aumentam a liberação ou bloqueiam a captação sináptica de 5-HT, foram administrados em baixas doses no PVN, bloquearam a ingestão de alimento provocada pela NA. (Weiss e cols., 1986). Tem sido proposto que 5-HT endógeno atue no hipotálamo medial, para suprimir a ingestão através de uma interação inibitória com NA (Leibowitz e cols, 1990), e mais recentemente tem sido proposto que esse efeito antagônico ocorra no início da fase escura (Leibowitz, 1990). Injeções de 5-HT no PVN em baixas doses (2, 5 e 10 nmol) bloquearam a ingestão de alimento induzida pela NA em mamíferos, de um modo dose dependente, no início da fase escura. Esse efeito foi bloqueado pelo tratamento com metergolina um antagonista não seletivo de receptores 5-HT (Currie e Coscina, 1994). Quando ambas as monoaminas foram co-injetadas, o 5-HT antagonizou a resposta alimentar induzida pela NA (Currie e Coscina, 1996).

Os resultados obtidos com o pré-tratamento com 5-HT sobre a resposta hiperfágica no presente trabalho sugerem que uma interação entre mecanismos adrenérgicos e serotoninérgicos no controle da ingestão alimentar similar à observada em mamíferos possa existir em aves. Embora essa interação não tenha sido estudada no PVN de aves, esse sítio poderia estar envolvido nos efeitos antagônicos da Adr e 5-HT, sobre a ingestão alimentar em aves.

O pré-tratamento com mCPP bloqueou completamente a ingestão de alimento induzida pelo tratamento com Adr. A quantidade de alimento ingerido no grupo pré-tratados com mCPP seguido pelo tratamento com Adr foi similar ao observado no grupo controle. O quadro acima pode sugerir a participação de receptores 5-HT<sub>2c</sub> e 5-HT<sub>1b</sub> na resposta hipofágica produzida pelo 5-HT endógeno. A redução da hiperfagia induzida pela Adr, provocada pelo mCPP não foi acompanhada de mudanças na duração, frequência e latência do comportamento de ingestão de alimento. Esses dados sugerem que ocorreu uma alteração no fenômeno de saciação, similar àquela observada com o pré-tratamento com 5-HT sobre a resposta hiperfágica induzida pela Adr. No entanto, a duração e a frequência não apresentaram nenhuma tendência à redução que caracterizasse um ajuste comportamental que proporcionasse a resposta hipofágica. Não se tem registro na literatura do uso do mCPP em aves. Para a discussão dessa parte do trabalho serão utilizados dados da literatura referente ao uso dessa droga em ratos.

Os mecanismos pelos quais o mCPP afeta a ingestão de alimento ainda permanecem obscuros. Dados da literatura mostram que o mCPP causa hipofagia em ratos em jejum (Samanin e cols., 1979) e em ratos saciados (Kennett e cols., 1987). A utilização do antagonistas de receptores 5-HT<sub>2c</sub>, a mianserina (Kennett e Curzon, 1988), metergolina e mesulergida (Hoyer e cols., 1985; Engel e cols., 1986; Hoyer, 1988), bloqueiam a hipofagia mediada pelo mCPP. Esse dado sugere que a resposta hipofágica do mCPP possa ser mediada por receptores 5-HT<sub>2c</sub> (Kennett e Curzon, 1988). No entanto, o envolvimento de receptores 5-HT<sub>1b</sub> na redução da ingestão de alimento não tem sido totalmente descartada (Kennett e Curzon, 1988). O mCPP parece também ter substancial afinidade por receptores 5-HT<sub>1b</sub> (Sills e cols., 1984; Asarch e cols., 1985). A participação de receptores 5-HT<sub>1b</sub> na resposta

alimentar, tem sido sustentada por estudos onde a administração de RU 24969 (um agonista 5-HT<sub>1b</sub>) em ratos provocou hipofagia (Kennett e cols., 1987; Hutson e cols., 1988). Em defesa dessa idéia, a resposta hipofágica produzida pelo mCPP foi bloqueada pelo cianopindolol e propranolol, que são antagonistas 5-HT<sub>1b</sub> e 5-HT<sub>2a</sub> mas não 5-HT<sub>2c</sub> (Hoyer e cols., 1985; Engel e cols., 1986). Por outro lado, a hipofagia induzida pelo TFMPP, um agonista de receptor 5-HT<sub>2c/1b</sub> foi bloqueada tanto pelo cianopindolol (antagonista 5-HT<sub>1b/1a</sub>) como pelo mianserina (um antagonista com alta afinidade por receptor 5-HT<sub>2c</sub>) (Kennett e Curzon, 1988). A ação desses antagonistas sobre a resposta hipofágica, tanto do TFMPP como do mCPP, sugere que ativação 5-HT<sub>2c</sub> possa levar à ativação de receptores 5-HT<sub>1b</sub>, resultando em um efeito sinérgico para a hipofagia (Kennett e Curzon, 1988). É importante salientar que estudos com ligantes mostraram que o mCPP e o TFMPP têm afinidade maior por receptores 5-HT<sub>2c</sub> do que por 5-HT<sub>1b</sub> (Hoyer, 1988). O 1-NP, um antagonista de receptores 5-HT<sub>2c</sub>, antagonizou em doses similares à hipolocomoção induzida pelo mCPP, um forte indicador da ação central do 5-HT<sub>2c</sub> (Kennett e Curzon, 1988).

A participação de receptores 5-HT<sub>2b</sub> na resposta alimentar induzida pelo mCPP, também tem sido especulada. O uso do SB 200 646A, um antagonista de receptor 5-HT<sub>2c/2b</sub>, antagonizou a hipofagia, hipoatividade e a discinesia oral provocada pelo mCPP em ratos (Kennett e cols., 1994). Esses dados sugerem que essas respostas possam ser mediadas por receptores 5-HT<sub>2b/2c</sub>. Reforçando a idéia de que receptores 5-HT<sub>2b</sub> possam ter alguma participação nas respostas mediadas pelo mCPP, recentemente grupos usando técnicas mais sensíveis têm demonstrado a presença de RNAm de receptor 5-HT<sub>2b</sub> (Flanigan e cols., 1995), e proteínas (Duxon e cols., 1995) no cérebro de ratos (Kennett e cols., 1997). Por outro lado, o BW 723C86, um agonista de receptores 5-HT<sub>2b</sub> não provocou comportamentos similares

com aqueles observados após a administração do mCPP (hipolocomoção, hipofagia, ereção do pêlo, discinesia, ou hipertremia) (Kennett e cols., 1997). Esses dados reforçam a idéia de que a resposta hipofágica do mCPP seja mediada por receptores 5-HT<sub>2c</sub>, já que BW 723C86 tem uma maior afinidade por receptores 5-HT<sub>2b</sub> (Baxter e cols., 1995). Outra evidência que reforça a atribuição do efeito hipofágico ao mCPP pela mediação de receptores 5-HT<sub>2c</sub> é a ausência de hipofagia induzida pelo mCPP em camundongos que não possuem receptores 5-HT<sub>2c</sub> (Tecott e cols., 1997).

Existem algumas evidências que o efeito hipofágico do mCPP em ratos seja devido à saciedade e não um efeito conseqüente à hipoatividade ou náusea (Hutson e cols., 1988). Em reforço a essa idéia resultados mostraram que a injeção de mCPP no PVN diminuíram a ingestão de alimento mas não a locomoção (Hutson e cols., 1988) e essa hipofagia não foi alterada com o uso de anteheméticos (Kennett e Curzon, 1988b). Nos estudos de Kitchener e Dourish, (1994), as altas doses de mCPP (3,0 mg/Kg) parecem reduzir a ingestão de alimento por acelerar o aparecimento de outros comportamentos como, autolimpeza e sono. Similarmente Simansky e Vaidya, (1990), registraram que o mCPP reduziu a ingestão de leite através de uma redução no padrão de ingestão de alimento. É importante ressaltar que o mCPP não alterou a duração da locomoção nem aumentou a duração da postura típica de sono no presente trabalho. Ocorreu somente uma antecipação da resposta pós-prandial de sono. O quadro acima sugere a participação de agonistas 5-HT<sub>2c</sub> e 5-HT<sub>1b</sub> tanto no mecanismo de saciação como no de saciedade, já que houve, além da redução na quantidade de alimento, uma antecipação no aparecimento da postura típica de sono um comportamento tido como pós-prandial.

Afinidades dos antagonistas 5-HT por receptores não serotoninérgicos são incapazes de explicar seus efeitos. A mediação dessas respostas pelo receptores  $\alpha_2$ , pelos quais mCPP e mianserina tem alguma afinidade (Clineschmidt e cols., 1979; Smith e Suckow, 1985) parece também improvável, já que o antagonista  $\alpha_2$  idazoxan em altas doses (Dickinson e cols., 1987) não reverteu a hipofagia induzida pelo mCPP. O antagonista  $\alpha$ -adrenérgico fentolamina (Samanin e cols., 1979) é também ineficaz. É importante salientar que o mCPP tem pequena atividade por receptores dopaminérgicos (Invernizzi e cols., 1981).

O papel dos receptores 5-HT<sub>2c</sub> no controle da ingestão de alimento não está claramente definido. Os estudos que usaram o mCPP, em combinação com antagonistas com diferentes afinidades por vários receptores, sugerem que a estimulação de receptores 5-HT<sub>2c</sub> reduzem a ingestão de alimento, mas a especificidade dos efeitos do mCPP no comportamento de ingestão de alimento não está clara. Recente e mais apurada investigação, do comportamento de ingestão de alimento, sugere que o mCPP pode aumentar a saciedade, mas os receptores envolvidos nesse fenômeno não são totalmente conhecidos (Samanin e Grignaschi, 1996).

O pré-tratamento com MK-212, no presente trabalho, reduziu a ingestão de alimento provocada pela Adr ao nível similar ao grupo tratado com salina. Porém, o pré-tratamento com MK-212 não alterou a duração, latência e frequência desse comportamento. Parece que essa resposta envolveu os mecanismos dos fenômenos de saciação. Esses dados sugerem a participação de receptores 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> no controle do comportamento de ingestão de alimento induzida pela injeção i.c.v. de Adr.

O MK-212, um agonista considerado como tendo atividade sobre receptores 5-HT<sub>2a/2c</sub> provocou redução na ingestão de alimento em mamíferos (Clineschmidt e cols., 1978). O MK-212 tem uma alta afinidade por receptores 5-HT<sub>2c</sub> (King e cols., 1989), que parecem ser implicados com o fenômeno de saciedade (Halford e cols., 1997). Halford e cols., (1997) demonstraram em seus estudos que a administração i.p. de MK-212 provocou uma redução na ingestão de alimento em ratos. Essa resposta não foi acompanhada de uma redução significativa nem da duração nem da frequência do comportamento ingestivo. Esses dados sugerem que os mecanismos pelos quais o MK-212 provoca hipofagia, não estejam relacionados aos fenômenos de saciedade (Halford e cols., 1997).

A análise dos dados referentes aos experimentos com mCPP e o MK-212, no presente trabalho, sugere uma possível distinção dos mecanismos envolvidos com esses agonistas em relação à sequência de saciedade. Os efeitos do MK-212 em ratos, referentes ao fenômeno de saciedade também foram diferentes dos efeitos produzidos pelo mCPP e por outro agonista 5-HT<sub>1b</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> o TFMPP (Kitchener e Dourish, 1994; Simansky e Vaidya, 1990) e outros agonistas serotoninérgicos assim como as d-fenfluramina, fluoxetina, sertralina e sibutramina (Halford e Blundell, 1996; Simansky e Vaidya, 1990).

Em resumo, a injeção i.c.v. de 5-HT e seus agonistas mCPP e MK-212, reverteram a resposta hiperfágica induzida pelo tratamento i.c.v. de Adr. No entanto, o pré-tratamento com 5-HT reverteu essa resposta apenas parcialmente. Tanto o pré-tratamento com 5-HT, como com os agonistas serotoninérgicos o mCPP e o MK-212 não modificaram o padrão (duração, frequência e latência) de ingestão de alimento induzida pelo tratamento i.c.v. com Adr. Os



dados desse estudo sugerem que, de forma similar aos mamíferos, os receptores 5-HT<sub>2c</sub> estão envolvidos no controle serotoninérgico do comportamento de ingestão de alimento.

Os resultados apresentados no presente trabalho confirmaram que a injeção i.c.v. de 5-HT provocou uma intensa resposta dipsogênica (Steffens e cols., 1997). Esse tratamento provoca um aumento no volume de água ingerido similar ao volume consumido por um pombo em um período de 24 horas. Cabe notar que pombos adultos mantidos em laboratório com alimento disponível *ad libitum* têm uma ingestão hídrica de aproximadamente 38 ml em 24 horas (Zeigler e cols., 1972). O comportamento de ingestão de água apareceu logo nos primeiros segundos após o tratamento. Esse efeito parece ser mediado exclusivamente por ativação de receptores centrais porque a injeção periférica de doses semelhantes de 5-HT não modificou a ingestão hídrica em pombos (Steffens e cols., 1997). É interessante notar que a ingestão de água no grupo pré-tratado com 5-HT seguido pelo tratamento com Adr, foi estatisticamente maior que a desencadeada somente pelo tratamento com 5-HT. Esse aumento foi acompanhado por um aumento na duração e frequência. A latência foi similar à do grupo tratado somente com 5-HT. O fato de o 5-HT ter revertido a hiperfagia induzida pela Adr, mas a resposta dipsogênica serotoninérgica não ter sido afetada, sugere que os mecanismos adrenérgicos do controle de ingestão de alimento parecem ser independentes dos mecanismos de controle de ingestão de água serotoninérgicos.

O aumento adicional no volume de água ingerida apresentado pelo grupo pré-tratado com 5-HT seguido pelo tratamento com Adr, talvez esteja relacionado à ingestão de alimento provocada pela Adr. É importante salientar que o pré-tratamento com 5-HT bloqueou apenas parcialmente a ingestão de alimento provocada pelo tratamento com Adr. Em pombos, existe

uma complexa interação entre a ingestão de alimento e a ingestão de água, similar àquela relatada em mamíferos e outras espécies de aves (Blundell, 1984; Zeigler e cols., 1972).

No entanto, a administração i.c.v., tanto de mCPP como de MK-212 mantiveram o comportamento de ingestão de água similar ao grupo controle. O comportamento de ingestão de água dos animais tratados com Adr e pré-tratados com o mCPP ou MK-212 permaneceu similar ao do grupo tratado somente com Adr. Esses resultados podem sugerir que os receptores 5-HT<sub>1b</sub>, 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> não estão envolvidos no comportamento de ingestão de água provocada pelo 5-HT em pombos. Porém, trabalhos anteriores mostraram que a injeção i.c.v. de DOI (um agonista de receptores 5-HT<sub>2a</sub> e 5-HT<sub>2c</sub>), desencadeou um aumento na ingestão hídrica em pombos com livre acesso à comida e água, similar à resposta desencadeada por 5-HT. Essa resposta ocorreu tanto em doses consideradas baixas (28 nmol) como em uma dose maior (56 nmol). Por outro lado, quando a mesma droga foi administrada em pombos submetidos a jejum de alimentos sólidos por 24 horas, ocorreu somente aumento na ingestão de água em uma dose mais alta utilizada (56 nmol). O mesmo tratamento na dose de (28 nmol) não alterou esse comportamento. É importante salientar, que a injeção i.c.v. de DOI em baixas doses foi capaz de reduzir a ingestão de alimento em pombos. Esses dados sugerem que a resposta dipsogênica provocada pelo DOI possa estar relacionada ao estado nutricional dos animais (Steffens e cols., 1997). Se essa hipótese for correta, então a administração i.c.v. de MK-212 e mCPP em doses baixas (semelhantes às usadas no presente trabalho) deveriam aumentar a ingestão de água nos animais em jejum.

Injeções de 8-OH-DPAT, um agonista de receptores 5-HT<sub>1a</sub> aumentaram intensamente a quantidade de água ingerida por pombos. Abundantes evidências indicam que a liberação de 5-HT é modulada por autoreceptores 5-HT<sub>1a</sub> somatodendríticos de neurônios

serotoninérgicos da rafe de mamíferos (Aghajanian e cols., 1987; Mudey e cols., 1994), reduzindo a liberação de 5-HT em seus processos terminais. Existem evidências bioquímicas de que injeções sistêmicas de 8-OH-DPAT e outros agonistas 5-HT<sub>1a</sub> reduzem os metabólitos 5-HT no líquido cefalorraquidiano em pombos (Gleeson e cols., 1992), compatível com uma redução na neurotransmissão serotoninérgica. Injeções com i.c.v. 8-OH-DPAT provocaram um aumento na ingestão de água em pombos submetidos a jejum de 24 horas e em aves saciadas. Esses dados sugerem que o efeito dipsogênico provocado pela 5-HT se dê por inibição da atividade serotoninérgica em outros distritos cerebrais.

Os dados acima sugerem que a ingestão de água provocada pela 5-HT parece envolver mais de um mecanismo. O fato da injeção i.c.v. de DOI ter provocado o aumento da quantidade de água em pombos, parece envolver receptores pós-sinápticos 5-HT<sub>2a</sub> ou 5-HT<sub>2c</sub>. Já o fato de o 8-OH-DPAT aumentar a quantidade de água ingerida, parece depender da redução da atividade serotoninérgica. Dessa forma seria interessante investigar um possível envolvimento dos agonistas serotoninérgicos mCPP e MK-212 no comportamento de ingestão de água, com doses mais altas.

Os efeitos dipsogênicos serotoninérgicos em outras espécies de aves permanecem incertos. Em frangos de corte, injeções i.c.v. de 5-HT provocaram um discreto, suave e pequeno aumento na ingestão de água e nenhum efeito em aves submetidas a jejum (Denbow e cols., 1982). Em galinhas poedeiras, injeções i.c.v. de 5-HT provocaram um modesto e tardio (latência de 45 minutos) aumento da ingestão de água e uma redução desse comportamento em aves privadas de alimento (Denbow e cols., 1983).

O efeito dipsogênico provocado por injeções sistêmicas de 5-HT tem sido demonstrado em ratos (Kikta e cols, 1983; Meyer e cols., 1974; Montgomery e cols, 1986). Esse efeito é dependente da ativação serotoninérgica do sistema renina-angiotensina, e também da integridade do órgão subfornical (Hubbard e cols, 1989) e do vago abdominal (Simansky e cols, 1982). Enquanto a ativação de receptores periféricos provoca ingestão de água, a administração central de agonista 5-HT provoca a diminuição da ingestão de água em ratos.

Em ratos, a injeção i.c.v. de MK-212, diminuiu a ingestão de água em animais privados de água (Reis e cols., 1990) e reduziu a ingestão de água induzida pela injeção i.c.v. de angiotensina II e injeções de carbacol (Reis e cols., 1990) em ratos com livre acesso à água. A administração i.c.v. de L-694,247 (agonista seletivo de receptor 5-HT<sub>1d</sub>) em ratos desidratados, induziu a um bloqueio parcial (dose dependente) na ingestão de água. A injeção dessa droga bloqueou a ingestão de água provocada pela administração de carbacol e angiotensina II no terceiro ventrículo. Por outro lado, a injeção i.c.v. de L-694,247 não modificou a ingestão de água em ratos hidratados normalmente (De Castro e Silva e cols., 1997).

É importante ressaltar, que experimentos desenvolvidos em laboratório têm demonstrado que a resposta dipsogênica induzida pela injeção i.c.v. de 5-HT em pombos depende da liberação da angiotensina, já que o pré-tratamento com salarazina, um antagonista não seletivo desse receptor para angiotensina, bloqueia a elevação no volume da água induzida pela 5-HT. Nesse caso, a origem da angiotensina não foi esclarecida: se foi produzida por neurônios localizados no sistema nervoso central e que possuiriam receptores

para 5-HT ou, se foi produzida pelo sistema renina-angiotensina periférico, a partir da ativação do sistema nervoso simpático, cuja ativação ocorreria pela administração i.c.v. de 5-HT (Brun, 1999).

Em resumo, a injeção i.c.v. de 5-HT associada ao tratamento com Adr, não modificou a resposta dipsogênica induzida pelo 5-HT. Dessa forma, parece que não existe uma interação dos circuitos serotoninérgicos e adrenérgicos no controle da ingestão de água nesse domínio funcional.

A administração i.c.v. de 5-HT no presente trabalho, produziu uma intensa resposta hipnogênica. Trabalhos têm demonstrado que em pombos submetidos a jejum de 24 horas, a injeção i.c.v de 5-HT nas doses de 77,5 e 155 nmol, provocou, após intensa ingestão de água, intensos episódios de sono (Steffens e cols., 1997). É interessante notar que o mesmo tratamento, porém na dose de 360 nmol, aumentou o comportamento de sono em níveis tão altos que, esse comportamento ocasionalmente interrompia a ingestão de água (Steffens e cols., 1997).

O efeito hipnogênico provocado pela injeção i.c.v. de 5-HT foi acompanhado por um aumento na frequência da postura típica de sono em relação ao grupo controle. Essa resposta foi acompanhada por uma diminuição da latência para dormir. Esses dados sugerem que ocorreu uma alteração na sequência comportamental associada com mecanismos fisiológicos que caracterizam a saciedade. A sequência pós-prandial reflete como a ingestão de alimento declina conforme as posturas típicas de sono aumentam ao longo do tempo pós-ingestivos. Os distúrbios nessa sequência podem indicar que uma droga pode reduzir a ingestão de alimento

por mecanismos distintos da saciedade. Nesse caso, a hipofagia pode ser consequência de uma hiperatividade, sedação ou náusea (Halford e Blundell, 1996). A injeção i.c.v. de mCPP provocou um adiantamento da postura típica de sono em relação ao grupo controle. Esse dado está de acordo com estudos em ratos, nos quais o mCPP provocou uma redução da latência para o início desse comportamento (Kitchener e Dourish, 1994). A injeção i.c.v. de MK-212 também reduziu a latência para o início da postura típica de sono em relação ao grupo controle. Essa redução pode ser consequência de um efeito direto da droga sobre os mecanismos de sono. Estudos desenvolvidos em ratos, referem que a injeção i.p. de MK-212 provocou um aumento na duração da postura típica de sono (Halford e cols., 1997). Achados na literatura referem a possibilidade de receptores 5-HT<sub>2a</sub> ocuparem um importante papel no controle do sono (Glennon e Dukat, 1995). A intensa duração da postura típica de sono provocada pelo tratamento com Adr foi bloqueada tanto pela injeção i.c.v. de mCPP como pela injeção i.c.v. de MK-212. Esse fato parece ser consequência do bloqueio total da resposta hiperfágica provocada pelo tratamento com Adr, uma vez que o sono nessas condições parece ser consequência da ingestão de alimento.

Em resumo, tanto no pré-tratamento i.c.v. de 5-HT seguido pelo tratamento com salina como após o tratamento com Adr, ocorreu uma potente resposta hipnagênica. A resposta hipnagênica provocada pelo pré-tratamento com 5-HT, seguido pelo tratamento com Adr, parece ser mediada pela 5-HT, já que esse tratamento reverteu a resposta hiperfágica da Adr, ou seja, o animal não come, mas apresenta sono, que nesse caso não seria pós-prandial (decorrente da ingestão) mas sim decorrente de um efeito direto da 5-HT sobre o sono. Tanto a injeção i.c.v. de mCPP como de MK-212 reduziram a latência do aparecimento da postura típica de sono em relação ao grupo controle.

A injeção i.c.v. com 5-HT reduziu a duração do comportamento de autolimpeza em comparação ao grupo controle. A redução na duração desse comportamento foi acompanhada pela redução na frequência. Essa resposta parece ser consequência do efeito hipnogênico induzido pelo tratamento com 5-HT. A injeção de mCPP reduziu a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza. Como já mencionado anteriormente, a injeção i.c.v. de mCPP não alterou a duração de locomoção no presente trabalho. Porém, o pré-tratamento com mCPP aumentou a frequência da locomoção no grupo tratado com Adr. Essa resposta parece estar relacionada ao efeito do mCPP na redução do sono pós-prandial induzido pela Adr. Estudos realizados em ratos, o tratamento com mCPP provocou hipolocomoção (Kennett e Curzon, 1988). Esse efeito em ratos parece ser mediado pelo receptor 5-HT<sub>2c</sub>. O SB 200646 A (um antagonista com maior seletividade para receptores 5-HT<sub>2c</sub> que para 5-HT<sub>2a</sub>) (Wood e cols, 1993), reverteu o efeito hipolocomotor do mCPP (Kennett e cols, 1994). Esse quadro sugere que, o efeito hipolocomotor induzido pelo mCPP em ratos, parece não ser secundário à hipofagia (Kennett e Curzon, 1991). Já que a infusão de TFMPP no PVN (Short-Posner e cols., 1986), causou hipofagia sem causar hipolocomoção (Hutson e cols., 1988).

A injeção i.c.v. de MK-212, reduziu a duração e a frequência do comportamento de autolimpeza tanto do grupo tratado com salina como do grupo tratado com Adr. Justificar essa resposta pelo aumento do comportamento de sono parece inconsistente, já que o grupo pré-tratado com MK-212 seguido pelo tratamento i.c.v. com salina, não apresentou aumento dessa resposta. Esses dados parecem estar coerentes com os dados referentes ao tratamento i.p. com MK-212 em ratos em que os resultados demonstraram uma redução no comportamento de autolimpeza (Halford e cols., 1997).

Em resumo, tanto o pré-tratamento com 5-HT como com os agonistas 5-HT, mCPP e o MK-212 reduziram a duração do comportamento de autolimpeza comparado com o grupo controle. Os mecanismos que envolvem o efeito do 5-HT parecem ser diferentes daqueles relacionados ao mCPP e MK-212. Já que o aumento na postura típica de sono provocada pela injeção i.c.v. de 5-HT, parece reduzir as atividades em geral.

Em conclusão, os dados do presente trabalho sugerem que existe uma interação entre circuitos adrenérgicos e serotoninérgicos no controle da homeostase energética em aves. Circuitos serotoninérgicos parecem afetar a ingestão alimentar induzida pela adrenalina, por meio da ativação de receptores 5-HT<sub>2c</sub>.



**BIBLIOGRAFIA**

AGHAJANIAN, G.; SPROUSE, J.; RASMUSSEN, K. Physiology of the mesencephalic serotonin system. In: H. Y. Meltzer, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: *Raven Press.*, 141-149, 1987.

ALESCI, R.; BAGNOLI, P. Endogenous levels of serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in specific areas of pigeon CNS: effects of serotonin neurotoxins. *Brain Res.*, 450; 259-271;1988.

ANAND, B.; BROBECK, J.R. Hypothalamic control of food intake in rats and cats. *Yale J. Biol. Med.*, 24: 123-146, 1951.

ANTIN, J.; GIBBS, J. HOLT, J.; YOUNG, R. C.; SMITH, G.P. Cholecystokininelicits the complete behavioural sequence of satiety in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 89: 784-760, 1975.

ANTUNES-RODRIGUES, J. McCANN, S. M. Water , sodium chloride and food intake induced by injection of chlinergic and adrenergic drugs into the third ventricle of the rat brain. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 133: 1464-1970.

ASARCH, K.E.; RANSOM, R.W.; SHIH, J. S. 5-HT<sub>1a</sub> and 5-HT<sub>1b</sub> selectivity of two phenylpiperazine derivatives: evidence for 5-HT<sub>1b</sub> heterogeneity. *Life Sci.*, 36; 1265-1273, 1985.

BARBATO, G.F. Genetic control of food intake in chickens. *J. Nutr.*, 124: 1341s-1348s, 1994.

- BAXTER, G.S.; KENNETT, G.A.; BLANEY, F.; BLACKBURN, T.P. 5-HT<sub>2</sub> receptor subtypes, a family reunited ? *Trends Pharmacol. Sci.*, 16: 105-110, 1995.
- BERK, M.L.; FINKELSTEIN, J.A. Long descending projections of the hypothalamus in the pigeons, *Columba livia*. *J. Comp. Neurol.*, 220: 127-136, 1983.
- BLUNDELL, J.E.; LESHEM, M.B. The effect of 5-hydroxytryptophan on food intake and on the anorexic action of amphetamine and fenfluramine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 27: 31-37, 1975.
- BLUNDELL, J.E., Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, 23: 1537-1551, 1984.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin manipulation and structure of feeding behavior appetite.(*Suppl.*), 7:39-56 .1986.
- BLUNDELL, J. E.; ALIKHAN, H. Analysing the structure and sequence of feeding in animals and man. In: Christie, W. M.; Weinman, J. eds. *Microcomputers, psychology and medicine*. New York: Wiley, 1990. P. 203-225.
- BLUNDELL, J.E. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends Pharmacol. Sci.*, 12:149-157, 1991.
- BOOTH, D.A. Mechanism of action of Norepinefrine in eliciting na eating response on injection into the rat hypothalamus. *J. Pharmacol. Exp. Thei.*, 160:336-348, 1968.

- BROBECK, J.R., TEPPERMAN, J., LONG, C.N.H. Experimental hypothalamic hyperphagia in the albino rat. *Yale J. Biol. Med.*, 15: 831-853, 1943.
- BRUN, S.R.M.; *Participação de receptores angiotensinérgicos na ingestão da água induzida pela injeção intracerebroventricular de serotonina e angiotensina em pombos (Columba livia)*. Dissertação (Mestrado em Neurociência) Universidade Federal de Santa Catarina. P. 1-66, 1999.
- CANELLO, M.; RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Food deprivations- vs. Intraventricular adrenaline-induced feeding and postprandial behaviors in the pigeon (*Columba livia*). *Physiol. Behav.*, 54:1075-1079; 1993.
- CHOI, Y.H.; MITSUHIRO, F.; OKUMURA, J.L.; DENBOW, D.M. The interaction of clonidine and nitric oxide on feeding behavior in the chicken. *Brain Res.*, 699: 161-164, 1995.
- CLINESCHMIDT, B.V.; MCGUFFEN, J.C.; PFINGER, A.B.; TOTARO, J.A. A 5-hydroxytryptamine-like mode of action for 6-chloro-2-(1-piperazinyl)-piperazine (MK-212). *Br. J. Pharmacol.*, 62: 579-589, 1978.
- CLINESCHMIDT, B.V.; FLATAKER, L.M.; FAISON, E.; HOLMES, R. Na in vivo model for investigation  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$ -receptores in the CNS: studies with mianserin. *Arch Int. Pharmacodyn.*, 242: 59-76, 1979.

COLÉGIO BRASILEIRO DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL - COBEA. Os Princípios Éticos da Experimentação Animal. São Paulo, 1991.

COSCINA, D.V.; DE ROOY, E. C.H. Effects of intracisternal vs. Intrahypothalamic 5,7-DHT on feeding elicited by hypothalamic infusion of noradrenaline. *Brain Res.*, 597: 310-320, 1992.

COZZI, B.; VIGGLIETTI-PANZICA, C.; ASTE, N.; PANZICA, G.C. The serotonergic system in the brain of the japanese quail. Na immunohistochemical study. *Cell Tissue Res.*, 263: 271-284, 1991.

CURRIE, P.J.; COSCINA, D.V. Effects of metergoline on feeding, 5-HT anorexia and 5-HT inhibition of NE-induced eating. *Int. J. Obes.* 18 (suplement 2): 71, 1994.

CURRIE, P.J. Medial hypothalamic  $\alpha_2$  adrenergic and serotonergic effects on ingestive behaviour. In: COOPER, S.J.; CLIFTON, P.G. (Eds). *Drug receptor subtypes and ingestive behaviour*. London: Academic Press, 1996. p. 285-300.

CURRIE, J.P.; COSCINA, D.V. Metergoline potentiates natural feeding and antagonizes the anorectic action of medial hypothalamic 5-hydroxytryptamine. *Pharmacolol. Bioch. Behav.*, 53: 1023-1028, 1996.

- DÁRIO, A. J. S.; LOPES, P.R.C.; FREITAS, C.G.; PASCHOALINI, M.A; MARINONETO. J. Eletrographic patterns of postprandial sleep after food deprivation or intraventricular adrenaline injections in pigeon. *Brain Res. Bull.*, 39:249-254, 1996.
- DE CASTRO E SILVA, E.; SARMENTO, C.; NASCIMENTO, T.A.; LUZ, C.P.; SOARES, T.; MARINHO, A.; CUNHA, M.; BULCÃO, C.; DE OLIVEIRA, I.R.; FREGONEZE, J.B. Effect of third ventricle administration of L-694,247, a selective 5-HT<sub>1d</sub> receptor agonist, on water intake in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57: 749-754, 1997.
- DENBOW, D.M.; CHERRY, J.A.; SIEGEL, P.B.; VAN KREY, H. P. Eating, drinking and temperature response of chicks to brain catechopamine injections. *Physiol. Behav.*, 27: 265-269;1981.
- DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; CHERRY, J.A. Feeding and drinking response of young chicks to injections of serotonin into the lateral ventricle of the brain. *Poult Sci.*, 61: 150-155, 1982.
- DENBOW, D.M.; VAN KREY, H.P.; LACY, M.P.; DIETRICK, T.J. Feeding, drinking and body temperature of leghorn chicks: effects of i.c.v. injections of biogenic amines. *Physiol. Behav.*, 31:85-90, 1983.
- DENBOW, D.M. Body temperature and food intake of turkeys following i.c.v. injections of serotonin. *Nutr. Behav.*, 1: 301-304, 1984.

- DENBOW, D.M. Food intake control in birds. *Neurosci. Biobehav. Ver.*, 9: 223-232, 1985.
- DENBOW, D.M. (Peripheral and central control of food intake) Department of Poultry Science, Virginia Polytechnic Institute and state University, Blacksberg, 1988.
- DENBOW, D.M.; SHEPPARD, B. J. Food and water intake responses of the domestic fowl to norepinephrine infusion at circumscribed neural sites. *Brain Res. Bull.*, 31: 121-128, 1993.
- DENBOW, D.M. Food intake regulation in birds. *J. Exp. Zool.*, 288: 333-338, 1999.
- DERMON, C.R.; KOUVELAS, E.D. Quantitative analysis of the localization of adrenergic binding sites in chick brain. *J. Neurosci. Res.*, 23: 297-303, 1989.
- DICKINSON, S.L.; GADIE, B.; TULLOCH, I.F. Preclinical in vivo assessment of  $\alpha_2$  adrenergic activity in the central nervous system. *Proc. 1<sup>st</sup> Int. Symp on Preclin Strategies in Psychopharmacol.*, p 6, 1987.
- DOURISH, C.T. 5-HT receptor subtypes and feeding behaviour. In BRODLEY, P.B.; HANDLEY, S.L.; COOPER, S.J.; BARNES, N.M.; COOTE, J.M. (eds) *Serotonin receptor and brain functions*, Pergamon, New York, pp 179-202, 1992.

- DOURISH, C.T.; VICKERS, S.P.; CLIFTON, P.G.; TECOTT, L.H. Effect of targeted deletion of the 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene on meal patters and on hypophagia induced by D-fenfluramine. *Soc. Neurosc. Abs.*, 23: 514, 1997.
- DUXON, M.S.; REAVELEY, A.C.; FLANIGAN, T.P.; BLACKBURN, T.P.; FONE, K.C.F. Expression of 5-HT<sub>2b</sub> receptor protein in the rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 115: 105, 1995.
- ENGEL, G.; GOTHERT, M.; HOYER, D.; SCHLICKER, E.; HILLENBRAND, K. Identity of inhibitory presynaptic 5-hydroxytryptamine (5-HT) autoreceptores in the rat cortex with 5-HT<sub>1b</sub> binding sites. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, 332: 1-7, 1986.
- FLANIGAN, T.P.; REAVELEY, A.C.; CAREY, J.E.; LESLIE, R.A. Evidence for expression of the 5-HT<sub>2b</sub> receptor mRNA in rat brain. *Br. J. Pharmacol.*, 114: 369, 1995.
- FLETCHER, P.J.; PETERSON, I.A. A comparison of the effects of tryptamine and 5-hydroxytryptamine on feeding following injection into the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 32: 907-911, 1989.
- FULLER, R.W. The involvement of serotonin in regulation of pituitary-adrenocortical function. *Front. Neuroendo.*, 13(3): 250-255, 1992.
- GERHARDT, C.C.; HEERIKHUIZEN, H.V. Functional chracteristic of heterologously expressed 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 334: 1-23, 1997.



GLEESON, S.; WEISSMAN, B.A.; SEGCEL, M.R.; BARRET, J.E. Neurochemical effects of 5-HT<sub>1</sub> receptor ligands in pigeons. *Eur. J. Pharmacol.*, 229: 109-115, 1992.

GLENNON, R.A.; DUKAT, M. Serotonin receptor subtypes. *Psychopharmacology*, 37: 415-429, 1995.

GOLDMAN, C., MARINO, L., LEIBOWITZ, S.F. Postsynaptic  $\alpha_2$  - noradrenergic receptors in the paraventricular nucleus mediate feeding induced by norepinephrine and clonidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 115:11-19, 1985.

GREGER, R. Control of feeding. In: Koopmans, J.. (Eds) *Human Physiology*. Windhorst:Springer, 1996. P. 1070-1110.

GROSSMAN, S.P. Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of the hypothalamus. *Science*, 132: 301-302, 1960.

HALFORD, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. 5-Hydroxytryptaminergic drugs compared on the behavioural sequence associated with satiety. *Br. J. Pharmacol.*, 100: 95, 1993.

HALFORD, J.C.G.; HEAL, D.J.; BLUNDELL, J.E. Effects in the rat of sibutramine on food and the behavioural satiety sequence. *Br J. Pharmacol.*, 114: 387, 1995.

HALFORD, J.C.G.; BLUNDELL, J.E. The 5-HT<sub>1b</sub> receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiol. Behav.*, 60: 933-939, 1996.

HALFORD, J.C.G.; LAWTON, C.L.; BLUNDELL, J.E. The 5HT<sub>2</sub> receptor agonista MK212 reduces food intake and increses resting but prevents the behavioural satiety sequence. *Pharm. Biol. Behav.*, 56: 41-46, 1997.

HAGEMAN, L.F.; COSTA, C.V.; ZENI, L.Z.R.; FREITAS, C.G.; MARINO-NETO,J.; PASCHOALINI, M. A. Food intake after adrenaline and noradrenaline injections into the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeon. *Physiol. Behav.*, 64: (7) 000-000, 1998.

HETHERINGTON, A; RANSON, S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat. Rec.*, 78: 149-172, 1940.

HIRUNAGI, K.; HASEGAWA, M.; VIGH,B.; VIGH-TEICHMANN,L. Immunocytochiminal demonstration of serotonin-immunoreactive cerebrospinhil fluid-contacting neurons in the paraventricular organ of pigeons and domestic chickens. *Prog. Brain Res.*, 91:327-330; 1992.

HOYER, D.; ENGEL, G.; KACKMAN, H.O. Molecular pharmacology of 5-HT<sub>1</sub> and 5-HT<sub>2</sub> recognition sites in rat and pig brain membranes: radioligand binding studies with [<sup>3</sup> H]

- 5-HT, [ $^3$  H] 8-OH-DPAT, (-) [ $^{125}$  I] iodocyanopindolol, [ $^3$  H] mesulergine and [ $^3$  H] Ketanserin. *Eur. J. Pharmacol.*, 118: 13-23, 1985.
- HOYER, D. Functional correlates of serotonin in 5-HT  $1$  recognition sites. *J. Recept. Res.*, 8: 59-81, 1988.
- HUBBART, J.I.; LIN, N.; SIBBALD, J.R. Subfornical organ lesions in rats abolish hyperdipsic effects of isoproterenol and serotonin. *Brain Res. Bull.*, 23: 41-45, 1989.
- HUTSON, P.H.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. Evidence that hyperphagic response to 8-OH-DPAT is mediated by 5-HT  $1a$  receptors. *Eur. J. Pharmacol.*, 150: 361-367, 1988.
- INVERNIZZI, R.; COTECCHIA, S.; DE BLASI, A.; MENNINI, T.; PATACCINI, R.; SAMANIN, R. Effects of *m*-chlorophenylpiperazine on receptor binding and brain metabolism of monoamines in rats. *Neurochem Int.*, 3: 239-244, 1981.
- JOYCE, D.; MROSOVSKY, N. Eating, drinking and activity in rats following 5-hydroxytryptophan (5-HTP) administration. *Psychopharmacology*, 5: 417-423, 1964.
- KARTEN, H.J.; HODOS, W. A stereotaxic atlas of the brain of the pigeon (*Columba livia*). Baltimore, Maryland: *Johns Hopkins Press.*, 1967.
- KENNETT, G.A.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. 5-HT $_{1b}$  agonists induce anorexia at a postsynaptic site. *Europ. J. Pharmacol.*, 141: 429-435, 1987.

KENNETT, G.A.; CURZON, G. Evidence that mCPP may have behavioural effects mediated by central 5HT<sub>1c</sub> receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 94: 137-147, 1988 .

KENNETT, G.A.; CURZON, G. The antiemetic drug trimethobenzamide prevents hypophagia due to acetyl salicate, but not to 5-HT<sub>1b</sub> ou 5-HT<sub>1c</sub> agonists. *Psychopharmacology*, 96: 101-103, 1988 b.

KENNETT, G.A and CURZON, G. Potencies of antagonists indicate that 5-HT<sub>1c</sub> receptors mediate 1-3( Chlorophenyl) piperazine- induced hypophagia. *Br. J. Pharmacol.*, 103: 2016-2020, 1991.

KENNETT, G.A; WOOD, H.D.; GLEN, A; GREWAL, S.; FORBEL, I.; GADRE, A.; BLACKBURN, T.P. In vivo properties of SB200646A, a 5-HT<sub>2c/2b</sub> receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.*, 111; 797-802, 1994.

KENNETT, G.A; AINSWORTH, K.; TRAIL, B.; BLACKBURN, T.P. BW 723C86, a 5-HT<sub>2b</sub> receptor agonist, causes hyperphagia and reduced grooming in rats. *Neuropharmacol.*, 36: 233-239, 1997.

KIKTA, D.C.; BARNEY, C.C.; TREATLA, R.M.; FREGLY, M.J.; ROWLAND, N.E.; GREENLEAF, J.E. On mechanism of serotonin-induced dipsogeneseis in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 19: 519-525, 1983.

- KING, B.H.; BRAZELL, C.; DOURISH, C.T. MK212 increases rat plasma ACTH concentration by activation of the 5HT<sub>1c</sub> receptor subtype. *Neurosci. Lett.*, 105: 174-176, 1989.
- KITCHENER, S. J.; DOURISH, C.T. An examination of the behavioural specificity of hypophagia induced by 5-HT<sub>1a</sub>, 5-HT<sub>2</sub> receptors agonist using the pos-prandial satiety sequence in rats. *Psychopharmacology*, 113: 369- 377, 1994.
- KORF, H.W. Neuronal organization of the paraventricular nucleus: Intrinsic, afferent, and efferent connections. *J. Exp. Zool.*, 232:387-395; 1984.
- KUNZEL, W.J. Central neuroanatomical systems involved in the regulation of food intake in birds and mammals. *J. Nutr.*, 124: 1355s-1370s, 1994.
- LEIBOWITZ, S.F. Ingestion in the satiated rat: role of alpha and beta receptors in mediating effects of hypothalamic adrenergic stimulation. *Physiol. Behav.*, 14: 743-754, 1975.
- LEIBOWITZ, S.F. Paraventricular Nucleus: a primary site mediation adrenergic. Stimulation of feeding and drinking. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 8:163-175, 1978.
- LEIBOWITZ, S.F.; ARCOMONO, A; HAMMER, N.J. Tranylcypromine: stimulation of eating through  $\alpha$ -adrenergic neuronal system in the paraventricular nucleus. *Life Sci.*, 27: 749, 1978.

LEIBOWITZ, S.T. Neurochemical system of the hypothalamus. Control of feeding and drinking behavior and water-electrolyte excretion In: MORGANE, P.J.; PANKEPP, J. (eds) Marcel Dekker. *Handbook of the hypothalamus*. Vol. 3 New York, N. Y. pp 250-437, 1980.

LEIBOWITZ, S.T.; ROSSIN, P.; ROSEN, M. Chronic norepinephrine injection into the hypothalamic paraventricular nucleus produces hyperphagia in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 21: 801-808; 1984.

LEIBOWITZ, S.F. Brain monoamines and peptides: Role in the control of eating behavior. *Fed. Proc.*, 45:1396-1403, 1986.

LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G. Hypothalamic monoamine systems for control of food intake: analysis of meal patterns and macronutrient selection. In: CARUBE, M.O.; BLUNDELL, J.E. (Eds). *Psychopharmacology of Eating Disorders: Theoretical and Clinical Advances*, New York: Raven Press, 1986. P. 29-49.

LEIBOWITZ, S.F. Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between  $\alpha_2$ -noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 12: 101-109, 1988.

LEIBOWITZ, S.F.; SLADEK, C.; SPENCER, L.; TEMPEL, D. Neuropeptide Y, epinephrine and norepinephrine in the paraventricular nucleus: stimulation of feeding and the release of corticosterone, vasopressin and glucose. *Brain Res. Bull.* 21: 905-912, 1988b

LEIBOWITZ, S.F. The role of serotonin in eating disorders. *Drugs* 39(suplement 3): 33-48, 1990.

LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G.; WEISS, G.F. Serotonin in medial hypothalamic nuclei controls circadian patterns of macronutrient intake. In: *Serotonin: From Cell Biology to Pharmacology and Therapeutics* (R. Paoletti, ed.), pp 203-211. *Kluwer Academic Publishers*, Dordrecht, 1990.

LEVINE, A.S.; KUSKOWISKI, M.A.; GRACI, M.; BILLINGTON, C. J. Food deprivation induced feeding: A behavioral evaluation. *Am. J. Physiol.*, 260: R 546-552, 1991.

MARINO-NETO, J.; ARMENGOL, J.A. Adrenergic projections to the hypothalamic paraventricular nucleus in pigeon (*Columba livia*). *Ver. Neuol.*, 30; 218, 1999.

MC CABE, J.T.; DEBELLIS, M.; LEIBOWITZ, S.F. Clonidine-induced feeding: analysis of central sites of action and fiber projections mediating this response. *Brain Res.*, 309: 85-104, 1984.

MEYER, D.K.; ABELE, M.; HERTTING, G. Influence of serotonin on water intake and renin-angiotensin system in the rat. *Arch. Int. Pharmacol.*, 212: 130- 140, 1974.

MONTGOMERY, A.M.J.; FLETCHER, P.J.; BURTON, M.J. Behavioural and pharmacological investigations of 5-HT hypophagia and hyperdipsia. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 25: 23-28, 1986.

- MOONS, L.; D' HONDT, E.; PIJCKE, K.; VANDESANDE, F. Noradrenergic system in the chicken brain: immunocytochemical study with antibodies to noradrenaline and dopamine- $\beta$ hydroxylase. *J. Comp. Neurol.* 360:331-348, 1995.
- MORLEY, J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr. Rev.*, 8: 256-287, 1987.
- MULLER, A.R.; GERSTBERGER, R. The alpha 2-adrenergic receptor system in the hypothalamus of the Pekin duck. *Cell Tissue Res.*, 268: 99-107, 1992.
- MUNDEY, M.K.; FLETCHER, A.; MARSDEN, C.A. Effect of the putative 5-HT<sub>1a</sub> WAY-100135 and SDZ 216-525 on 5-HT neuronal firing in the guinea pig dorsal raphe nucleus. *Neuropharmacology*, 33: 61-66, 1994.
- PANZICA, G.C.; KORF, H.W.; RAMIERI, G.; VIGLIETI-PANZICA, C. Golgitype and immunocytochemical studies on the intrinsic organization of the periventricular layer of the avian paraventricular nucleus. *Cell Tissue Res.* 243:317-322, 1986.
- RAVAZIO, M.R.; CANELLO, M.; PASCHOALINI, M.A; MARINO-NETO, J. Behavioral effects of adrenaline and noradrenaline injected into the lateral ventricles of the pigeon (*Columba livia*). *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 23: 1133-1137, 1990.



- RAVAZIO, M.R.; PASCHOALINI, MA. Participation of alpha receptors in the neural control of food intake in pigeons. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 24: 943-946, 1991.
- REIS, L.C.; RAMALHO, M.J.P.; ANTUNES-RODRIGUES, J. Central serotonergic modulation of drinking behavior induced by water deprivation: Effect of a serotonergic agonist (MK-212) administered i.c.v. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 23: 1335-1338, 1990.
- SAMANIN, R.; BERNASCONI, S.; GARATTINI, S. The effect of selective lesioning of brain catecholamine-containing neurons on the activity of various anorectics in the rat. *Europ. J. Pharmacol.*, 34: 373-375, 1975.
- SAMANIN, R.; MENNINI, T.; FERRARIS, A.; BENDOTTI, C; BORSINI, F.; GARATTINI, S. m-chlorophenylpiperazine: a central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 308: 159-163, 1979.
- SAMANIN, R.; GRIGNASCHI, G. Role of hydroxytryptamine receptor subtypes in satiety and animal models of eating disorders. In: COOPER, S.J.; CLIFTON, P.G. (Eds). *Drug receptor subtypes and ingestive behaviour*. London: Academic Press, 1996. P. 39-58.
- SAWCHENKO, P.E.; SWANSON L.W. The organization of noradrenergic pathways from the brain stem to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain Res.*, 4: 275-325, 1982.

SAWCHENKO, P.E.; SWANSON, L.W.; STEINBUSCH, W.M.; VERHOSFSTED, A.S.J.

The distribution of cells of origin of serotonergic input to the paraventricular and supraoptic nuclei of the rat. *Brain Res.*, 277: 355-360, 1983.

SHOR-POSNER, G.; GRINKER, J.A.; MARMESON, C.; BROWN, O.; LEIBOWITZ, S. F.

Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Bull Res.*, 17: 663-671, 1986.

SILLS, M.S.; WOLFFE, B.B.; FRAZER, A. Determination of selective and non-selective

compounds for 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> receptor sub-types in rat frontal cortex. *J. Pharmacol Exp.*, 231: 480-487, 1984.

SIMANSKY, K.J.; BOURBONNAIS, K.A.; SMITH, G.P. Abdominal vagotomy reduces the

dipsogenic but not anorexic action of systemic serotonin in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 8: 605, 1982.

SIMANSKY, K.J.; VAIDYA, A.H. Behavioural mechanism for the anorectic action of the

serotonin uptake inhibitor sertraline in rats: comparison with directly acting 5-HT agonists. *Brain Res. Bull.*, 25: 953-960, 1990.

SIMANSKY, K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav.*

*Brain Res.*, 73: 1-2, 37-42, 1996.

SMITH, T.M.; SUCKOW, R.F. Trazodone and *m*-chlorophenylpiperazine; concentration in brain and receptor activity in regions in the brain associated with anxiety. *Neuropharmacology*, 24: 1067-1071, 1985.

STEFFENS, S.M.; CASAS, D.C.; MILANEZ, B.C.; FREITAS, C.G.; PASCHOALINI, M.A.; MARINO-NETO, J. Hypophagic and dipsogenic effects of central 5HT injections in pigeons. *Brain Res. Bull.*, 44(3): 681-688, 1997.

STELLAR, E. The physiology of motivation. *Psychol. Ver.*, 61:5, 1954.

TECOTT, L.H., NONOGAKI, K., STRACK, A.M., VICKERS, S.P., DOURISH, C.T., serotonin receptors. *Nature*. 374: 542-546, 1995. CLIFTON, P.G. A primary satiety defect leads to adult-onset obesity in serotonin 5-HT 2c receptor mutant mice. *Soc Neurosci Abs.*, 23:514, 1997.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. Biblioteca Central. *Normas para apresentação de trabalho*. 4. Ed. Curitiba : Editora UFPR, 1994. V.2, 6 e 8.

WEISS, G.F.; PAPADAKOS, P.; KNUDSON, K.; LEIBOWITZ, S.F. Medial hypothalamic serotonin; effects on deprivation and norepinephrine-induced eating. *Pharmacology Biochemistry e Behavior*, 25:1223-1230; 1986.

- WEISS, G.F.; RAGACKI, N.; FUEG, A.; BUCHEN, D.; LEIBOWITZ, S.F. Impact of hypothalamic D-norfenfluramine and peripheral D-fenfluramine injection on macronutrient intake in the rat. *Brain. Res. Bull.*, 25: 849-859, 1990.
- WOOD, M.D.; GLEN, A.; BLACKBURN, T. P.; LEE, J. A. SUTIPHONG, J.A.; CAREY, J.; ROBINSON, J. (-) Fluoxetine has a high affinity for the cloned rat and human 5-HT<sub>1C</sub> receptor and human 5-HT<sub>2</sub> receptor. *Br. J. Pharmacol.*, 100s: 99, 1993.
- YAMADA, H.; TAKEUCHI, Y.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the brain of the chicken ( *Gallus domesticus* ). I. The distribution of the neuronal somata. *Biogenic Amines*, 1: 83-94; 1984.
- YAMADA, H.; SANO, Y. Immunohistochemical studies on the serotonin neuron system in the of the chicken ( *Gallus domestic* ). II. The distribution of nerve fibers. *Biogenic Amines*, 2:21-36; 1985.
- YORK, D.A. Metabolic regulation of food intake. *Nutrition Reviews*. 48: 64-70, 1990.
- ZEIGLER, H.P.; GREN, H.L.; SIEGEL, J. Food and water intake and weight regulation in the pigeon. *Physiol. Behav.*, 8: 127-134, 1972.